

**DAS METASTASIERUNGSVERHALTEN
VON NIERENKARZINOMEN**

SILKE PETERS

1985

*Des
München*

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof.Dr.med.E.Eder

Das Metastasierungsverhalten

von

Nierenkarzinomen

Inaugural Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Silke Peters

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. R. Bassermann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Eder

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Mai 1985

- 1. Einleitung
- 2. Zielsetzung und Aufgabenstellung
- 3. Methodik
- 4. Ergebnisse
- 5. Diskussion
- 6. Zusammenfassung
- 7. Literaturverzeichnis
- 8. Anhang
- 9. Glossar
- 10. Index
- 11. Bibliographie
- 12. Quellenverzeichnis
- 13. Literaturverzeichnis
- 14. Literaturverzeichnis
- 15. Literaturverzeichnis
- 16. Literaturverzeichnis
- 17. Literaturverzeichnis
- 18. Literaturverzeichnis
- 19. Literaturverzeichnis
- 20. Literaturverzeichnis
- 21. Literaturverzeichnis
- 22. Literaturverzeichnis
- 23. Literaturverzeichnis
- 24. Literaturverzeichnis
- 25. Literaturverzeichnis
- 26. Literaturverzeichnis
- 27. Literaturverzeichnis
- 28. Literaturverzeichnis
- 29. Literaturverzeichnis
- 30. Literaturverzeichnis
- 31. Literaturverzeichnis
- 32. Literaturverzeichnis
- 33. Literaturverzeichnis
- 34. Literaturverzeichnis
- 35. Literaturverzeichnis
- 36. Literaturverzeichnis
- 37. Literaturverzeichnis
- 38. Literaturverzeichnis
- 39. Literaturverzeichnis
- 40. Literaturverzeichnis
- 41. Literaturverzeichnis
- 42. Literaturverzeichnis
- 43. Literaturverzeichnis
- 44. Literaturverzeichnis
- 45. Literaturverzeichnis
- 46. Literaturverzeichnis
- 47. Literaturverzeichnis
- 48. Literaturverzeichnis
- 49. Literaturverzeichnis
- 50. Literaturverzeichnis
- 51. Literaturverzeichnis
- 52. Literaturverzeichnis
- 53. Literaturverzeichnis
- 54. Literaturverzeichnis
- 55. Literaturverzeichnis
- 56. Literaturverzeichnis
- 57. Literaturverzeichnis
- 58. Literaturverzeichnis
- 59. Literaturverzeichnis
- 60. Literaturverzeichnis
- 61. Literaturverzeichnis
- 62. Literaturverzeichnis
- 63. Literaturverzeichnis
- 64. Literaturverzeichnis
- 65. Literaturverzeichnis
- 66. Literaturverzeichnis
- 67. Literaturverzeichnis
- 68. Literaturverzeichnis
- 69. Literaturverzeichnis
- 70. Literaturverzeichnis
- 71. Literaturverzeichnis
- 72. Literaturverzeichnis
- 73. Literaturverzeichnis
- 74. Literaturverzeichnis
- 75. Literaturverzeichnis
- 76. Literaturverzeichnis
- 77. Literaturverzeichnis
- 78. Literaturverzeichnis
- 79. Literaturverzeichnis
- 80. Literaturverzeichnis
- 81. Literaturverzeichnis
- 82. Literaturverzeichnis
- 83. Literaturverzeichnis
- 84. Literaturverzeichnis
- 85. Literaturverzeichnis
- 86. Literaturverzeichnis
- 87. Literaturverzeichnis
- 88. Literaturverzeichnis
- 89. Literaturverzeichnis
- 90. Literaturverzeichnis
- 91. Literaturverzeichnis
- 92. Literaturverzeichnis
- 93. Literaturverzeichnis
- 94. Literaturverzeichnis
- 95. Literaturverzeichnis
- 96. Literaturverzeichnis
- 97. Literaturverzeichnis
- 98. Literaturverzeichnis
- 99. Literaturverzeichnis
- 100. Literaturverzeichnis

Meinen Eltern

I. EINLEITUNG

II. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODISCHES VORGEHEN

III. DIE METASTASIERUNG MALIGNER TUMOREN

3.1. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

3.2. HÄMATOGENE METASTASIERUNG

3.3. LYMPHOGENE METASTASIERUNG

IV. STADIENEINTEILUNG UND GRADUIERUNG VON NIERENKARZINOMEN

4.1. STADIENEINTEILUNG

4.2. HISTOLOGIE UND GRADUIERUNG

4.2.1. Histologie

4.2.2. Graduierung

V. METASTASIERUNGSVERHALTEN DER NIERENKARZINOME IN ABHÄNGIGKEIT VON GRADUIERUNG, GESCHLECHT, ALTER, LOKALER TUMORAUSBREITUNG UND METASTASENLOKALISATION

5.1. GRADUIERUNG DER PRIMÄRTUMOREN UND DER METASTASEN

5.2. GESCHLECHT UND ALTER

5.3. LOKALE TUMORAUSBREITUNG

5.3.1. Tumorlokalisation

5.3.2. Tumorgroße

5.3.3. Gefäßbeteiligung

5.3.4. Infiltration

5.4. METASTASENLOKALISATION

VI. DISKUSSION

6.1. HISTOLOGIE UND GRADUIERUNG

6.1.1. Histologie

6.1.2. Graduierung

6.2. GESCHLECHT UND ALTER

6.3. LOKALE TUMORAUSBREITUNG

6.3.1. Tumorlokalisation

6.3.2. Tumorgröße

6.3.3. Gefäßbeteiligung

6.4. METASTASIERUNG

6.4.1. Metastasenlokalisation

6.4.2. Metastasierungssequenz

6.4.3. Histologie und Metastasierungssequenz

VII. ZUSAMMENFASSUNG

VIII. LITERATUR

I. EINLEITUNG

In der Bundesrepublik Deutschland bilden bösartige Neubildungen die zweithäufigste Todesursache, übertroffen nur von Krankheiten des Kreislaufsystems und häufiger noch als Unfälle und Vergiftungen (43). In der Mehrzahl der Fälle ist es bei den Patienten, die an malignen Erkrankungen und ihren Folgen sterben, zu einer Metastasierung gekommen. Dabei sterben mehr als 10% der Karzinompatienten unmittelbar an ihren Metastasen (50).

Das Erfassen der Metastasierung ist damit sowohl für die Therapie, als auch für die Erstellung der Prognose von ausschlaggebender Bedeutung. Dabei ist die Metastasierung von Tumoren ein sehr komplexer Vorgang, der von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Nierenkarzinome als eine von zahlreichen nosologischen Entitäten unter den malignen Erkrankungen gewählt, und hierbei wiederum die Histologie der Tumoren als eine der zahlreichen, die Metastasierung beeinflussen, Faktoren besonders herausgegriffen. Im folgenden wurde die lokale Tumorausbreitung und die Lokalisation der Metastasen untersucht und in Abhängigkeit von der Histologie der Tumoren analysiert. Ziel der Arbeit war es, herauszufinden:

1. Welche Tumoren bzw. welche Abschnitte der Tumoren metastasieren?
2. Gibt es in Abhängigkeit von der Histologie Unterschiede bezüglich der lokalen Tumorausbreitung?
3. Gibt es in Abhängigkeit von der Histologie Unterschiede bezüglich der Verteilung der Metastasen?
4. Beeinflusst die Histologie die Sequenz der Metastasierung?

II. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODISCHES VORGEHEN

In den Jahren 1960 bis 1982 wurden am pathologischen Institut München 21500 Obduktionen durchgeführt. Unter den annähernd 4500 Patienten, bei denen ein maligner Tumor vorlag – das sind 20% aller Obduktionen – handelte es sich in 155 Fällen – das sind 3,4% aller Tumorkranken oder 0,7% aller Obduktionen – um Nierenkarzinome.

Zum Zeitpunkt der Obduktion fanden sich bei 108 der 155 Nierenkarzinompatienten, d.h. in 70% der Fälle Fernmetastasen. An Hand der Sektionsprotokolle wurden diese 108 metastasierten Nierenkarzinome hinsichtlich lokaler Tumorausbreitung und Metastasenlokalisation analysiert. Mit Hilfe der zum Zeitpunkt der Obduktion erstellten histologischen Schnitte wurden die Tumoren und die Metastasen in Anlehnung an das Graduierungsschema nach Hermanek drei Malignitätsgraden zugeteilt und versucht, die Graduierung der Tumoren bei der Metastasierung zu berücksichtigen.

III. DIE METASTASIERUNG MALIGNER TUMOREN

3.1. Geschichtlicher Überblick

In der Literatur über die Terminologie des Nierenkarzinoms findet sich eine verwirrende Vielzahl von Begriffen und Klassifikationen. Hypernephrom, hypernephroider Tumor, Grawitz Tumor, Nierenzellkarzinom, renales Adenokarzinom, malignes Nephrom – diese Begriffe bestehen nicht nur nebeneinander, sie werden von verschiedenen Autoren auch für unterschiedliche Tumoren verwendet.

Dies wird verständlich, wenn man sich die sehr lange und sehr intensiv geführte Diskussion über den Ursprung des Nierenkarzinoms vor Augen hält.

1883 beobachtete Grawitz eine auffallende Ähnlichkeit zwischen Nierentumoren und der Nebennierenrinde. Diese Beobachtung veranlaßte ihn, den Ursprung des Nierenkarzinoms in abgesprengten Nebennierenresten zu suchen. 1892 führte Birch-Hirschfeld in Übereinstimmung mit der Grawitz Theorie für diese Tumoren den Namen "Hypernephrom" ein. Doch schon bald fanden sich Gegner dieser Theorie. Stoerk vertrat bereits 1908 den nephrogenetischen Ursprung des Nierenkarzinoms und behauptete: Sollte er jemals einen Grawitz Tumor in der Nebenniere sehen, würde er davon ausgehen, daß er aus abgesprengten Nierentubuli stamme. Ewing beobachtete in der Folgezeit das Überwiegen von hellen Zellen in diesen Nierentumoren und bezeichnete sie als "Hellsellige Karzinome". Hand und Broders hielten 1931 die Grawitz Theorie für unhaltbar. Sie begründeten dies mit dem fehlenden Beweis einer adrenalen Funktion in diesen Tumoren, während andererseits ein morphologischer Beweis für eine renale tubuläre Funktion bestand. Sie prägten den Begriff "hypernephroider Tumor" und faßten darunter Adenome und Karzinome zusammen, die von der Nierenrinde abstammen und vorwiegend aus hellen Zellen bestehen. Dabei schien ihnen eine tubuläre Restfunktion durch die Ab-

sorption von lipoidem Material, Blutpigment und Protein gegeben.

Bell setzte 1938 die Bezeichnung "Hypernephrom" mit dem Begriff "Adenokarzinom" gleich. Schiller leitete 1942 die Ähnlichkeit zwischen Nierenkarzinomen und der Nebennierenrinde aus der embryologischen Entwicklung ab, in der metanephrologisches Gewebe zunächst ein gewisses Potential zur Bildung von Nebennierenrinde besitzen soll. Dieses Potential mag in wenigen Zellen erhalten bleiben, aus denen sich später ein renaler Tumor mit adrenalem Charakter entwickelt.

In den folgenden Jahren wurde die nephrogenetische Theorie weitgehend anerkannt. Heute beschränken einige Autoren den Begriff "Hypernephrom" auf die sehr seltenen Grawitz Tumoren, die wirklich von der Nebennierenrinde abstammen. Andere Autoren benützen diesen Begriff weiterhin ohne Berücksichtigung der Histogenese.

Apitz (3) verwirft 1944 den Begriff "Hypernephrom". Er verwendet den Begriff "Grawitz-Tumor" - wobei er die nephrogenetische Theorie vertritt - als Sammelnamen für die gutartige Nierenstruma und ihre malignen Entartungsformen, den Nierenkrebs und das Karzinosarkom.

Zollinger (55) unterteilt 1966 die epithelialen malignen Tumoren der Niere in Adenokarzinome, deren Ursprung er in einer Hyperregeneration von Tubulusepithel sieht, sowie in hypernephroide Nierenkarzinome als Zwischenstufe zwischen benignen Grawitz-Tumoren und Adenokarzinomen. Darüberhinaus grenzt er als dritte Gruppe die echten malignen Hypernephrome ab, deren größere Tumoren zwar rein morphologisch nicht mehr von hypernephroiden Nierenkarzinomen zu trennen, von denen jedoch zu fordern ist, daß sie als echte Hypernephrome endokrin aktiv sind.

Demgegenüber hat sich in der angloamerikanischen Literatur für grundsätzlich alle epithelialen malignen Nierenbildungen der Begriff "Nierenzellkarzinom" oder "renales Adenokarzinom" durchgesetzt.

Die letzte Frage zur Histogenese, von welchen Nierenepithel-
teilen das Nierenkarzinom abstamme, konnte mit Hilfe des Elek-
tronenmikroskops geklärt werden. Oberling et al., Seljelie und
Ericsson konnten zeigen, daß die Zellen des renalen Adenokar-
zinoms fast identisch mit den normalen Epithelzellen des pro-
ximalen Konvoluts sind, während sie sich von denen des Glomeru-
lus, der Henleschen Schleife, des distalen Konvoluts und der
Sammeltubuli unterscheiden.

3.2. HÄMATOGENE METASTASIERUNG

Tumorzellen, die über den Blutweg verschleppt werden, metastasieren nicht, wie es bei oberflächlicher Betrachtung scheinen mag, gleichsam wahllos in den ganzen Körper, sondern nach zugrundeliegenden Richtlinien, von denen die Lokalisation des Primärtumors eine der wichtigsten ist.

Bereits Walther (47) geht 1937 von der Auffassung aus, daß die hämatogene Streuung den Gesetzen der normalen Blutzirkulation folgt. Er prägt den Begriff "Blutfilter" oder "ZwangsfILTER" für die Kapillarnetze von Leber und Lunge, die zwangsläufig von der gesamten Blutmenge passiert werden und somit Auffangstation für Tumorzellenemboli und Ausgangspunkt der weiteren, ausgedehnten Streuung sind. Je nach Sitz des Primärtumors unterscheidet Walther vier Metastasierungstypen: Den Lungentyp, mit ausschließlich arterieller Streuung ohne ZwangsfILTER, den Leber- und den Hohlvenentyp mit der Lunge als ZwangsfILTER sowie den Pfortadertyp mit der Leber als primärem und der Lunge als sekundärem Blutfilter. Daneben besteht der Zysternentyp, bei dem die Tumorzellen auf dem Lymphweg via Cysterna chyli - Ductus thoracicus in die Blutbahn gelangen.

Eder (13) hat dieses Metastasierungsschema leicht modifiziert, indem er fünf Grundtypen unterscheidet: Den arteriellen Typ (entsprechend dem Lungentyp), den Hohlvenentyp, den Pfortadertyp, den Lymphvenentyp und zusätzlich den vertebrealen Typ, der über das umfangreiche prävertebrale Venensystem zu primären Skelettmetastasen führt.

Ein ähnliches Metastasierungsschema haben Weiss et al. (49 - 52) erstellt. Der Kaskadentheorie zu Folge bilden Lunge und Leber in Abhängigkeit von der Primärlokalisation des Tumors Schlüsselorte, von denen aus die generalisierte Metastasierung erfolgt. Einzig für das Brustdrüsenadenokarzinom und für das Prostatakarzinom stellt die Wirbelsäule einen zusätzlichen Schlüsselort dar.

Nun wird es immer "Versager" geben, dh. Fälle, die nicht einem solchen Metastasierungsschema entsprechend metastasieren. Als Erklärung hierfür ist in erster Linie der Einfluß der Untersuchungstechnik anzuführen (47). Dies trifft sicher umso mehr zu, wenn es sich, wie in unserem Fall, um eine respektive Studie handelt, die viele Jahre zurückgreift und in der die Sektionen zwar mit größter Sorgfalt, nicht aber im Hinblick auf eine besondere Untersuchungsreihe durchgeführt worden sind. Walther konnte durch eine zielgerechte Untersuchung die Versagerquote von 8% auf 1,9% senken. Nur in seltenen Fällen dürften kapillare, paradoxe oder retrograde Embolien die Ursache sein (47,53).

3.3. LYMPHOGENE METASTASIERUNG

Der Lymphabfluß einer gesunden Niere erfolgt innerhalb der Niere über Lymphbahnen, die die Blutgefäße begleiten. Diese Lymphbahnen vereinigen sich am Nierenhilus zu mehreren Stämmen, die in die regionären Lymphknoten, die Nodi lymphatici lumbales drainieren. Für die linke Niere befinden sich die regionären Lymphknoten links paraaortal. Die regionären Lymphknoten der rechten Niere liegen vor und hinter der Vena cava inferior und nur teilweise rechts paraaortal. Die überwiegende Zahl der regionären Lymphknoten liegt unterhalb der Venae renales. Die Vasa efferentia der Nodi lymphatici lumbales vereinigen sich zum Truncus lumbalis dextra und sinistra und münden zusammen zum Ductus thoracicus an der Cysterna chyli. Der Ductus thoracicus mündet seinerseits im linken Venenwinkel.

Diese Abflußbahnen werden im Fall der lymphatischen Metastasierung des Nierenkarzinoms erfaßt. Dabei können die Tumorzellen kontinuierlich entlang der Lymphgefäße wachsen. Häufiger werden die Tumorzellen mit dem Lymphfluß verschleppt und metastasieren in die Lymphknoten. Dabei können die vom Tumor neugebildeten Blut- und Lymphgefäße durchaus unüblich verlaufen, sodaß Lymphknotenmetastasen im gesamten Retroperitoneum zwischen Zwerchfell und der iliacären Region auftreten können.

Die oben gefaßte strenge Unterscheidung zwischen lymphatischer und hämatogener Metastasierung ist didaktisch vorteilhaft, im konkreten Einzelfall jedoch nicht aufrecht zu erhalten (50). Zwischen dem lymphatischen System und dem Blutkreislauf bestehen Anastomosen. Somit können Lymphknotenmetastasen aus zunächst hämatogen verschleppten Tumorzellen entstehen. Die Lymphknoten können über den perikapsulären Kanal umgangen werden oder bereits arretierte Tumorzellen können zerstört werden. Entsprechend müssen Lymphknotenmetastasen nicht notwendigerweise den lymphatischen Weg beinhalten. Umgekehrt kann durch das Fehlen von Lymphknotenmetastasen der lymphatische Weg auch nicht ausgeschlossen werden. Somit sind – mit Ausnahme ganz früher Tumorstadien – praktisch immer beide Systeme von der Metastasierung erfaßt, sodaß sich im Nachhinein lymphogene und hämatogene Routen nicht unterscheiden lassen.

IV. STADIENEINTEILUNG UND GRADUIERUNG VON NIERENKARZINOMEN

4.1. STADIENEINTEILUNG

Das "Staging" teilt den Tumor nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten hinsichtlich seiner lokalen Ausbreitung, Infiltration und Metastasierung ein.

Robson et al. stellte 1963 eine solche Stadieneinteilung auf, die sich weitgehend durchgesetzt hat.

Stadium I: der Tumor ist auf die Niere beschränkt

Stadium II: der Tumor liegt innerhalb der Gerotas Faszia und hat das perirenale Fettgewebe infiltriert

Stadium III:

- a. Makroskopisch erkennbare Invasion der Gefäße
- b. Lymphknotenmetastasen
- c. Gefäß- und Lymphknotenbeteiligung

Stadium IV:

- a. Infiltration anderer Nachbarorgane als die der Nebenniere
- b. Fernmetastasen

4.2. HISTOLOGIE UND GRADUIERUNG

4.2.1. Histologie

Zwei Zelltypen charakterisieren das Nierenkarzinom:

1. die hellen, sogenannten wasserklaren Zellen, und
2. die dunklen, granulierten Zellen.

In den häufig anzutreffenden Mischformen bestehen beide Zelltypen nebeneinander. Helle Zellen sind durch ihren hohen Gehalt an Glykogen, Triglyzeriden und Phospholipiden und durch wenig Endoplasmatisches Retikulum, Golgisystem, Mitochondrien und Zytosomen gekennzeichnet. Granulierte Zellen besitzen zahlreiche Mitochondrien, sowie ein ausgeprägtes Endoplasmatisches Retikulum und Golgisystem mit zahlreichen Zytosomen und nur geringen Mengen an Lipiden oder Glykogen (7).

Die Zellen können sich tubulär, papillär, alveolär, zystisch oder solide anordnen. Die Zellform ist kubisch, polygonal oder spindelförmig. Die Zellstruktur kann ein ganz unterschiedliches Maß an Irregularität, Atypie, hyperchromatischen Nuclei und Mitoserate aufweisen.

Dabei stellte Apitz (3) bereits 1944 fest, daß gutartige "Grawitz-Tumoren" vorwiegend aus wasserklaren oder als Sonderform aus plasmaarmen Zellen aufgebaut sind, während maligne "Grawitz-Tumoren" und insbesondere ihre Metastasen vorwiegend aus plasmareichen (dunklen) Zellen oder aus sogenannten Intermediärzellen bestehen, und die folglich als Träger der Metastasierungsfähigkeit und damit der Malignität von "Grawitz-Tumoren" angesehen werden müssen.

4.2.2. Graduierung

Im System der Graduierung wird eine Klassifikation der Tumoren nach histologischen Gesichtspunkten erstellt. Dies gestaltet sich beim Nierenkarzinom insofern schwierig, als dieser Tumor für seine histologische Vielfalt und Varianz bekannt ist und bis heute kein Graduierungssystem allgemein anerkannt wurde.

Wir orientierten uns bei der Graduierung der Tumoren eng an der Gradeinteilung nach Hermanek (26 - 28), der je nach Zelltyp und Zellanordnung drei Malignitätsgrade unterscheidet. Als zusätzliche Kriterien berücksichtigten wir das Ausmaß an Atypie, sowie die Mitoserate und kamen zu folgender Gradeinteilung:

Grad I: Primärtumoren oder Metastasen mit ausschließlich hellen oder hellen und spindelförmigen Zellen, geringer Atypie und niedriger Mitoserate

Grad II: Tumoren und Metastasen mit hellen Zellen, schwerer Atypie und hoher Mitoserate, sowie Mischformen aus hellen und granulierten Zellen, sowie Tumoren und Metastasen mit ausschließlich granulierten Zellen, mäßiger Atypie und niedriger Mitoserate

Grad III: Tumoren und Metastasen mit ausschließlich granulierten oder mit granulierten und spindelförmigen Zellen, schwerer Atypie und hoher Mitoserate

V. METASTASIERUNGSVERHALTEN DER NIERENKARZINOME IN ABHÄNGIGKEIT
VON GRADUIERUNG, GESCHLECHT, ALTER, LOKALER TUMORAUSBREITUNG
UND METASTASENLOKALISATION

5.1. GRADUIERUNG DER PRIMÄRTUMOREN UND DER METASTASEN

Zur Untersuchung lagen insgesamt 108 metastasierte Nierenkarzinome vor.

Von sechs Fällen waren keine histologischen Unterlagen vorhanden. In einem Fall waren weder der Tumor noch eine Metastase im histologischen Schnitt getroffen. In vier weiteren Fällen war der Primärtumor vor längerer Zeit operativ entfernt worden, die Metastasen waren zum Teil ebenfalls operativ entfernt worden, zum Teil im histologischen Schnitt nicht getroffen. Somit konnten insgesamt elf Fälle histologisch nicht ausgewertet werden.

In 49 Fällen lagen histologische Schnitte vom Primärtumor und den dazugehörigen Metastasen vor, die entsprechend befundet und verglichen werden konnten.

In fünf Fällen konnte nur der Primärtumor histologisch klassifiziert werden. Die Metastasen waren zum Teil im Schnitt nicht getroffen, zum Teil wegen ausgedehnter Nekrose nicht befundbar.

In 43 Fällen konnten nur die Metastasen histologisch befundet werden. Davon war in 37 Fällen der Primärtumor operativ entfernt worden. In sechs weiteren Fällen war der Primärtumor wegen ausgedehnter Nekrose nicht befundbar.

In den fünf Fällen, in denen nur der Primärtumor zu befunden war, waren zwei Fälle Grad I (hellzellig), zwei Fälle Grad II (granuliertzellig) und ein Fall Grad III (granuliertzellig).

Tabelle 1.

In den 43 Fällen, in denen nur die Metastasen zu befunden waren, waren drei Fälle Grad I, 16 Fälle Grad II und 24 Fälle Grad III.

Tabelle 2. Dabei zeigten diese Metastasen ohne Primärtumor eine im wesentlichen gleiche Verteilung, wie die Metastasen, deren

Primärtumoren zur histologischen Untersuchung vorlagen.

Tabelle 3.

Interessant war der Vergleich der 49 Fälle, in denen sowohl der Primärtumor, als auch die Metastasen histologisch untersucht werden konnten. In 28 Fällen hatten der Primärtumor und die Metastasen den gleichen Grad und die gleiche zytoplasmatische Struktur. Tabelle 4. In fünf Fällen wurden zwar Primärtumor und Metastasen auf den gleichen Grad befundet, doch unterschieden sie sich hinsichtlich ihrer zytoplasmatischen Struktur. Es handelt sich durchwegs um Grad II Tumoren. In einem hellzelligen und in einem überwiegend hellzelligen Tumor waren die Metastasen hellzellig/granuliertzellig. In einem hellzellig/granuliertzelligen und in einem überwiegend granuliertzelligen Tumor waren die Metastasen granuliertzellig. Es metastasierten also in diesen Fällen hauptsächlich die granuliertzelligen Abschnitte. In einem Fall, einem hellzellig/granuliertzelligen Tumor war die Metastase hellzellig, es metastasierten also die hellzelligen Abschnitte. Tabelle 5.

In den 16 übrigen Fällen unterschieden sich Primärtumor und Metastasen im Malignitätsgrad. In elf dieser Fälle zeigte die Metastase einen höheren histologischen Grad. In zwei weiteren Fällen zeigte jeweils eine der Metastasen den gleichen Aufbau wie der Primärtumor, eine andere war von höherem Grad. Nur in drei Fällen hatten die Metastasen einen niedrigeren Grad als der Primärtumor. Tabelle 6.

Die Tabellen 6 und 7 geben einen Überblick über die Graduierung aller Primärtumoren bzw. Metastasen. Abbildung 1 zeigt zusammenfassend die prozentuale Verteilung aller Primärtumoren und aller Metastasen nach histologischem Malignitätsgrad.

Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Metastasen der jeweiligen Primärtumoren nach histologischem Malignitätsgrad. Es zeigt sich, daß die Metastasen gegenüber ihren Primärtumoren insgesamt die Tendenz zu weiterer Entdifferenzierung aufweisen.

GRAD	ZYT.PL. STRUKTUR	N	%
I	hz	2	2/5
II	gz	2	2/5
III	gz	1	1/5

Tabelle 1. Graduierung der Primärtumoren ohne histologisch auswertbare Metastasen.

Abkürzungen Tabelle 1- 8 :

hz : hellzellig

üw.hz : Überwiegend hellzellig

hz/gz : hellzellig/granuliertzellig

gz : granuliertzellig

üw.gz : Überwiegend granuliertzellig

spz : spindelzellig

gz/spz : granuliertzellig/spindelzellig

GRAD	ZYT.PL. STRUKTUR	N			%
I	hz	3	3	7	
II	hz	1			
II	üw.hz	0			
II	hz/gz	4	16	37	
II	üw.gz	2			
II	gz	9			
III	gz	21	24	56	
III	gz/spz	3			

Tabelle 2. Graduierung der Metastasen ohne histologisch auswertbare Primärtumoren.
(Abk. s.S. 17)

GRAD	ZYT. PL. STRUKTUR	METASTASEN OHNE PRIMÄRTUMOR		METASTASEN MIT PRIMÄRTUMOR	
		N	%	N	%
I	hz	3	7	3	4
II	hz	1		1	
II	üw.hz	0		0	
II	hz/gz	4	37,2	9	42,8
II	üw.gz	2		0	
II	gz	9		11	
III	gz	21		23	
III	gz/spz	3	55,8	2	53
III	spz	0		1	

Tabelle 3. Vergleich der Graduierung der Metastasen mit bzw. ohne histologisch auswertbare Primärtumoren. (Abk. s.S. 17)

GRAD	ZYT.PL. STRUKTUR	N	%
I	hz	1	3,5
II	hz/gz	6	46,5
II	gz	7	
III	gz	12	50
III	gz/spz	2	

Tabelle 4. Graduierung der Primärtumoren und der dazugehörigen Metastasen von gleichem Grad, und gleicher zytoplasmatischer Struktur. (Abk. s.S. 17)

PRIMÄRTUMOR		METASTASEN		
GRAD	ZYT. PL. STRUKTUR	GRAD	ZYT. PL. STRUKTUR	N
II	hz	II	hz/gz	1
II	üw.hz	II	hz/gz	1
II	hz/gz	II	gz	1
II	üw.gz	II	gz	1
II	hz/gz	II	hz	1

Tabelle 5. Graduierung der Primärtumoren und der dazugehörigen Metastasen von gleichem Grad, jedoch unterschiedlicher zytoplasmatischer Struktur. (Abk. s.S. 17).

PRIMÄRTUMOR		METASTASEN			
GRAD	ZYT.PL. STRUKTUR	GRAD	ZYT.PL. STRUKTUR	N	
I	hz	III	gz	1	
I	hz/spz	III	spz	1	3
I	hz	I II	hz gz	1	
II	hz	III	gz	1	
II	üw.hz	III	gz	1	
II	hz/gz	III	gz	3	11
II	gz	III	gz	4	
II	üw.hz	I	hz	1	
II	hz/gz	II III	hz/gz gz	1	
III	gz	II	hz/gz	1	2
III	gz	II	gz	1	

Tabelle 6. Graduierung der Primärtumoren und der dazugehörigen Metastasen von unterschiedlichem Malignitätsgrad. (Abk. s.S. 17)

GRAD	ZYT.PL. STRUKTUR	N	%
I	hz	5	6
I	hz/spz	1	11
II	hz	2	
II	üw.hz	3	
II	hz/gz	12	31
II	üw.gz	1	57,4
II	gz	13	
III	gz	15	17
III	gz/spz	2	31,5

Tabelle 7. Überblick über die Graduierung aller Primärtumoren.
(Abk. s.S. 17).

GRAD	ZYT. PL. STRUKTUR	N	%
I	hz	5	5,4
II	hz	2	
II	üw.hz	0	
II	hz/gz	13	40,2
II	üw.gz	2	
II	gz	20	
III	gz	44	54,4
III	gz/spz	6	

Tabelle 8. Überblick über die Graduierung aller Metastasen.
(Abk. s.S. 17).

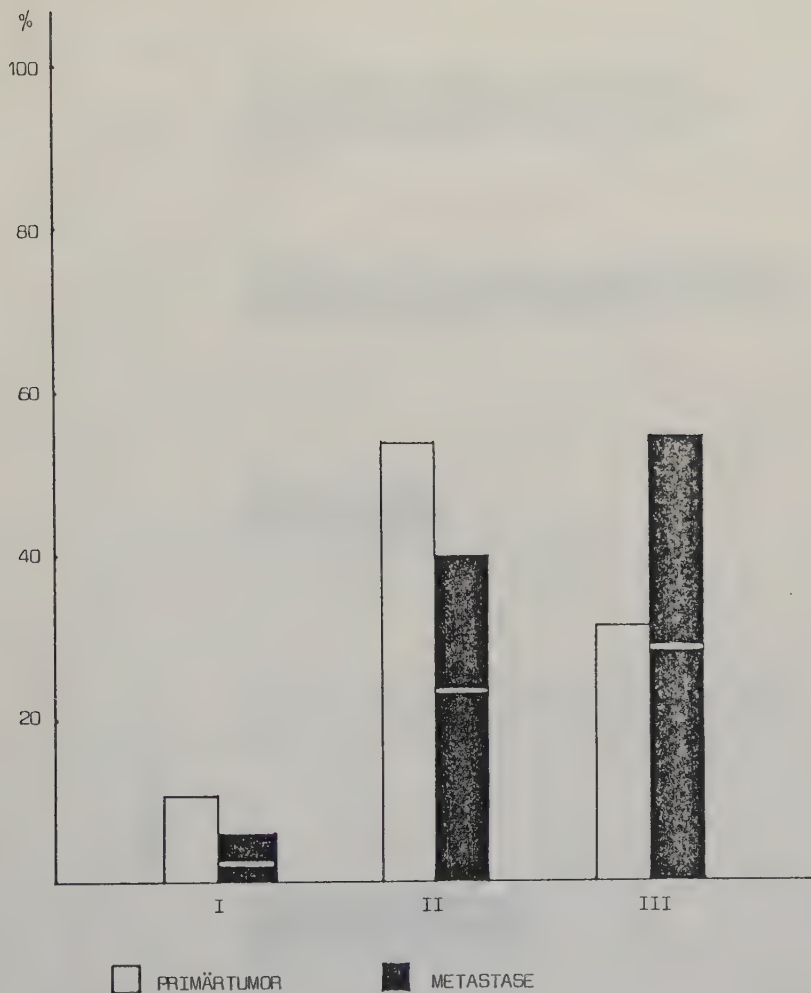


Abbildung 1. Prozentuale Verteilung der Primärtumoren und der Metastasen nach histologischem Malignitätsgrad.
 (Metastasen ohne histologisch auswertbare Primärtumoren; Anteil oberhalb des Querbalkens,
 Metastasen mit histologisch auswertbaren Primärtumoren; Anteil unterhalb des Querbalkens)

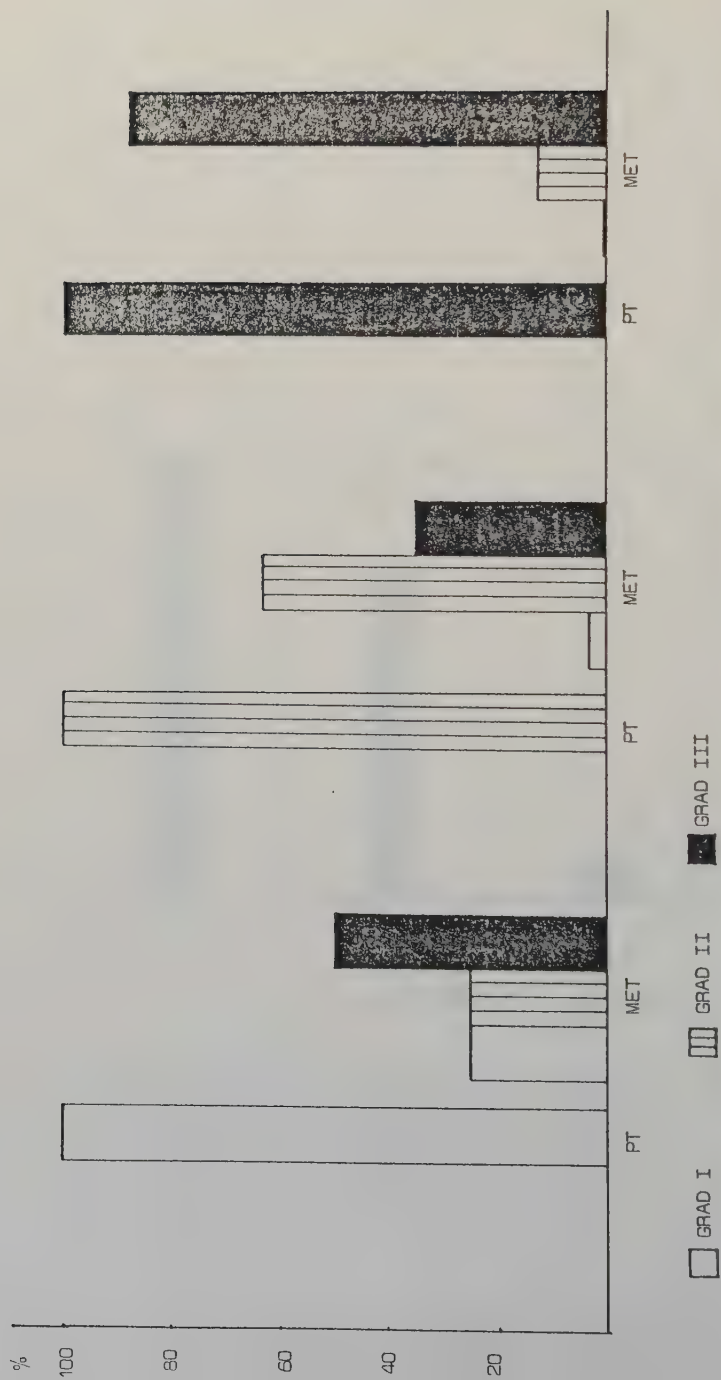


Abbildung 2. Prozentuale Verteilung der Metastasen der jeweiligen Primärtumoren nach Malignitätsgrad.

5.2. GESCHLECHT UND ALTER

Unter den 108 metastastasierten Nierenkarzinomen fanden sich 78 Männer und 30 Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,6 : 1.

Abbildung 3 zeigt die geschlechtsspezifische Verteilung der Primärtumoren verschiedener Malignitätsgrade. Es ergibt sich eine im wesentlichen gleiche Verteilung der Malignitätsgrade bei beiden Geschlechtern.

Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung. Während der jüngste Patient 30 Jahre, der älteste 86 Jahre ist, findet sich bei Männern wie bei Frauen ein deutlicher Erkrankungsgipfel in der 5. bis 7. Lebensdekade. Das Durchschnittsalter liegt bei 59 Jahren für Männer, respektive 60,3 Jahren für Frauen.

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Altersverteilung in Korrelation zum histologischen Malignitätsgrad. Grad II und Grad III Tumoren spiegeln im wesentlichen die normale, vom Malignitätsgrad unabhängige Altersverteilung. Demgegenüber finden sich keine Grad I Tumoren in den Altersklassen unter 50 und über 80 Jahren. Bei dem jüngsten (36 Jahre) und dem ältesten (86 Jahre) Patienten fanden sich in beiden Fällen Tumore höchster Malignität.

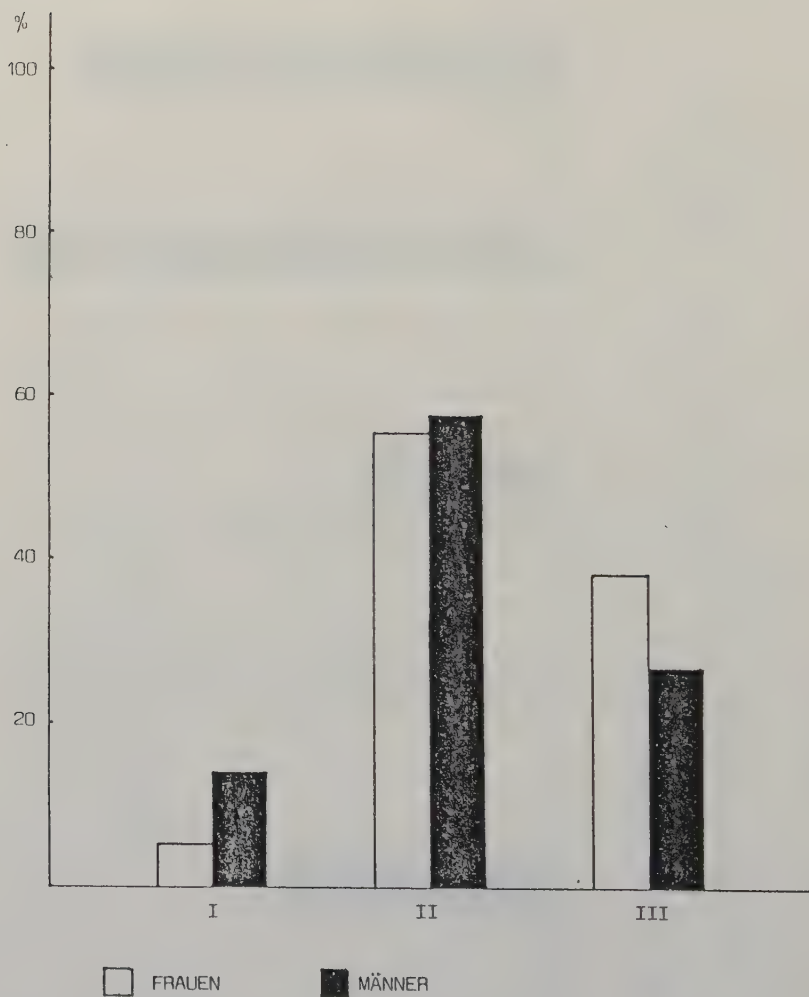


Abbildung 3. Geschlechtsabhängige Verteilung der Primärtumoren nach histologischem Malignitätsgrad.

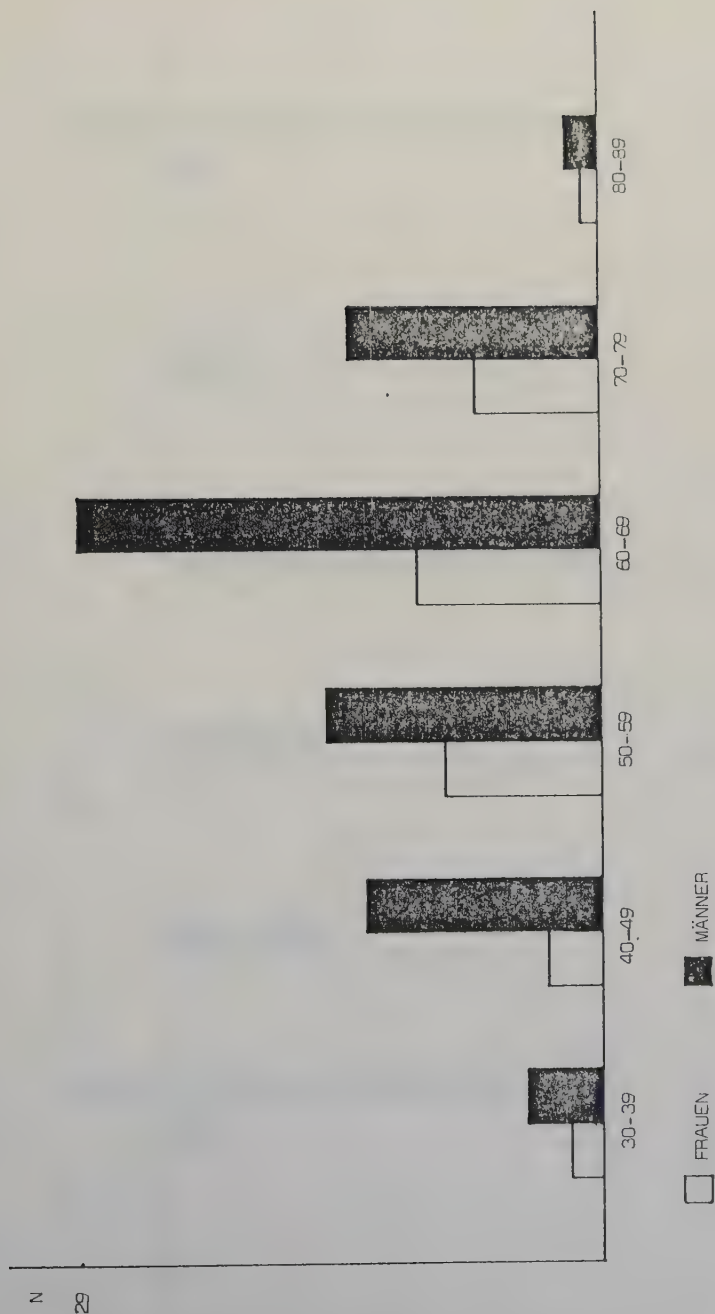


Abbildung 4. Altersverteilung.

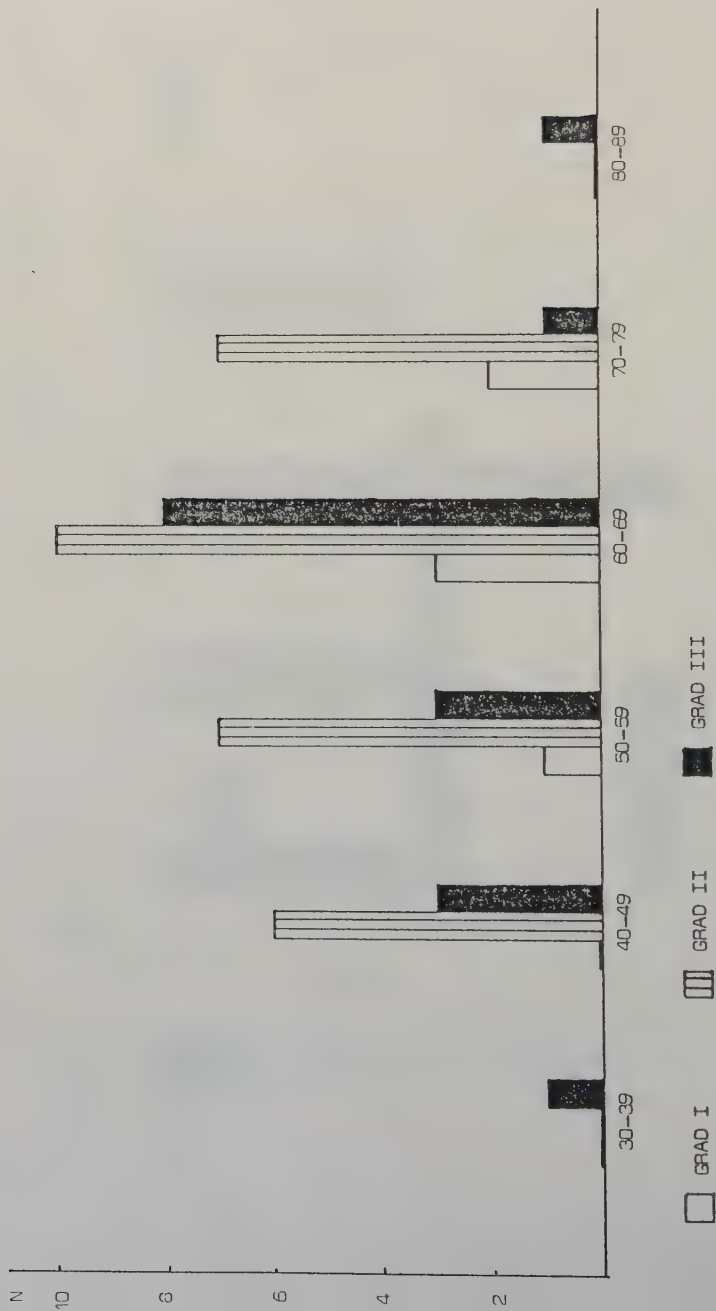


Abbildung 5. Verteilung der Primärtumoren nach Alter und Malignitätsgrad.

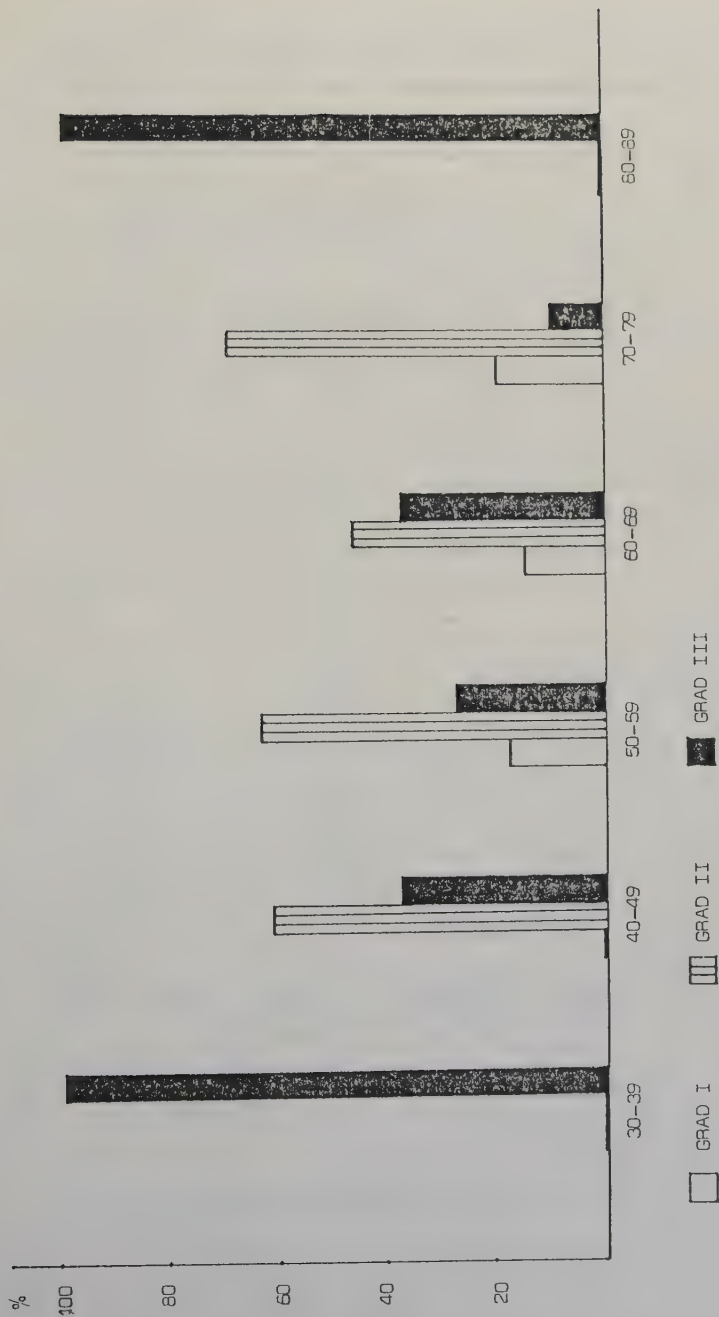


Abbildung 6. Prozentuale Verteilung der Primärtumoren nach Malignitätsgraden innerhalb einer Altersklasse.

5.3. LOKALE TUMORAUSBREITUNG

5.3.1. Tumorlokalisation

Die rechte und die linke Niere waren gleich häufig in je 53 Fällen betroffen. Bei zwei der nephrektomierten Fälle fand sich keine Lokalisationsangabe.

Von den 60 nicht nephrektomierten Nierenkarzinomen fanden sich 28 auf der rechten Seite und 32 auf der linken Seite. Rechts war der obere Pol zwölf mal, der untere Pol sieben mal und die Mitte ein mal betroffen. Mitte und obere Hälfte waren ein mal, die gesamte Niere war drei mal betroffen. Links war der obere Pol 16 mal, der untere Pol sechs mal und die Mitte ein mal betroffen. Mitte und oberer Pol, sowie Mitte und unterer Pol waren je ein mal, die gesamte Niere war fünf mal betroffen. Abbildung 7. In vier Fällen fand sich keine nähere Angabe zur Tumorlokalisation.

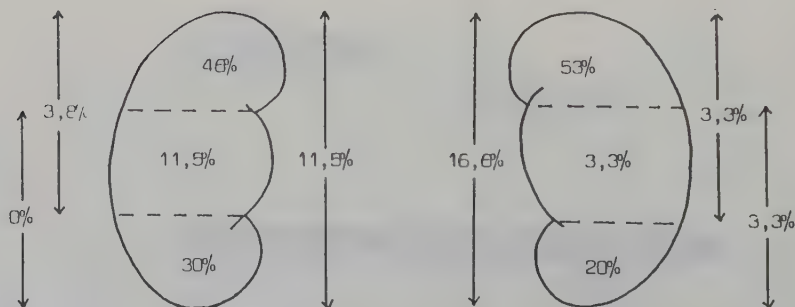


Abb. 7. Lokalisation der Primärtumoren innerhalb der Nieren.

Tabelle 9 und Abbildung 8 zeigen den Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und histologischem Malignitätsgrad. Von den 54 Primärtumoren, die histologisch befundet werden konnten, fanden sich 24 (44,4%) auf der rechten Seite und 30 (55,6%) auf der linken Seite. Unter den Tumoren auf der rechten Seite waren zwei Fälle (8,3%) Grad I, 14 Fälle (58,3%) Grad II und acht Fälle (33,3%) Grad III. Unter den Tumoren auf der linken Seite waren vier Fälle (13,3%) Grad I, 17 Fälle (56,6%) Grad II und neun Fälle (30%) Grad III. Demnach findet sich hinsichtlich der Tumorlokalisation kein Malignitätsunterschied.

TUMOR LOKALISATION	MALIGNITÄTSGRAD		
	I	II	III
rechte Niere	8,3%	58,3%	33,3%
linke Niere	13,3%	56,6%	30%

Tabelle 9. Prozentuale Verteilung der Primärtumoren nach histologischen Malignitätsgraden bei Befall der rechten respektive linken Niere.

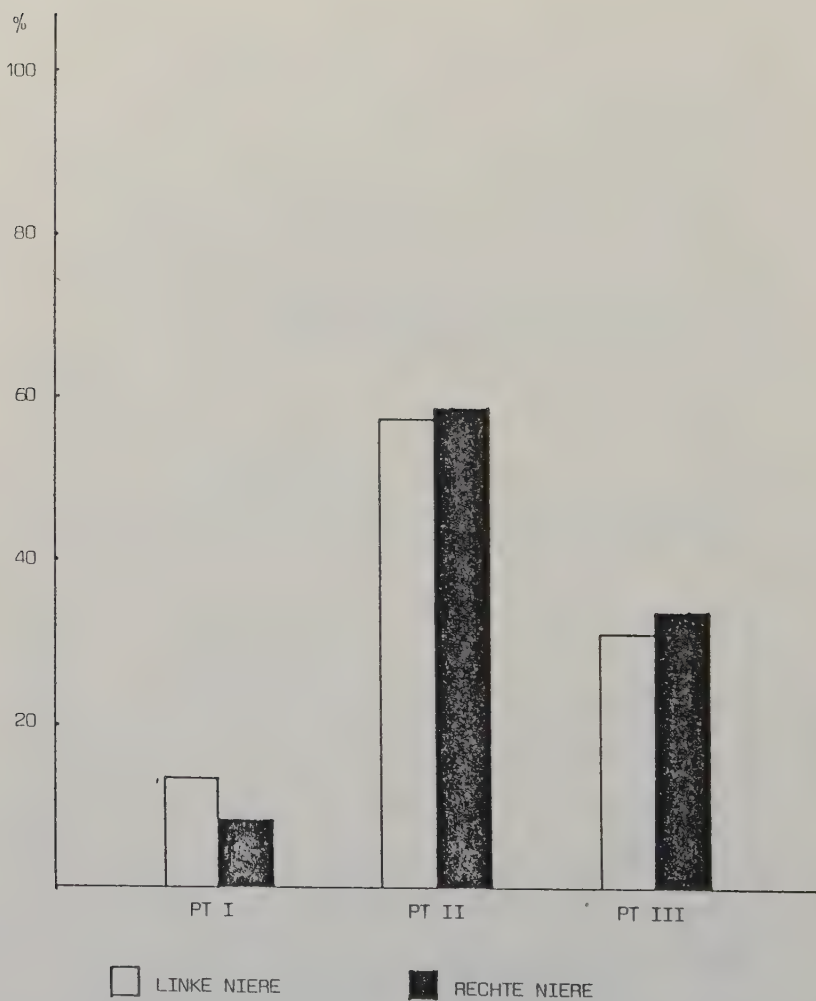


Abbildung 8. Verteilung der Primärtumoren nach Tumorlokalisation und histologischem Malignitätsgrad.

5.3.2. Tumorgroße

In unserer Untersuchungsreihe waren zum Zeitpunkt der Autopsie von den 108 metastasierten Nierenkarzinomen 60 nicht nephrektomiert. Von diesen 60 Fällen waren drei Fälle (5%) kleiner als 3 Zentimeter, acht Fälle (13,3%) kleiner als 5 Zentimeter, 31 Fälle (51,6%) hatten eine Größe zwischen 5 und 10 Zentimetern und 16 Fälle (26,6%) waren größer als 10 Zentimeter. Demgegenüber waren von den 27 nicht metastasierten, nicht nephrektomierten Nierenkarzinomen zum Zeitpunkt der Autopsie fünf Fälle (18,5%) kleiner als 3 Zentimeter, zehn Fälle (37%) kleiner als 5 Zentimeter, neun Fälle (33,3%) lagen zwischen 5 und 10 Zentimetern und nur drei Fälle (11,1%) waren größer als 10 Zentimeter.

Tabelle 10, Abbildung 9.

Zusammenfassend waren bei den metastasierten Nierenkarzinomen 78% größer als 5 Zentimeter, während es bei den nicht metastasierten Nierenkarzinomen nur 44,4% waren.

Tabelle 11 und Abbildung 10 zeigen den Zusammenhang zwischen Tumorgroße und histologischem Malignitätsgrad. Es fällt auf, daß alle Tumoren von weniger als 3 Zentimeter im Durchmesser Grad II zugeordnet sind. Im übrigen zeigt sich jedoch eine gewisse Tendenz zur positiven Korrelation zwischen Tumorgroße und Malignitätsgrad.

LOKALE TUMORAUSBREITUNG	METASTASIERTE NIERENKARZINOME		NICHT METASTASIERTE NIERENKARZINOME	
	N	%	N	%
AUSGEWERTETE FALLZAHL	60	100	27	100
TUMORGRÖßE				
< 3 cm	3	5	5	18,5
< 5 cm	8	13,3	10	37
5 - 10 cm	31	51,6	9	33,3
> 10 cm	16	26,6	3	11,1
GEFÄßBETEILIGUNG				
NIERENBECKENINFILTRATION	32	53,3	4	14,8
NIERENBECKENINFILTRATION	22	36,6	5	18,5
NIERENKAPSELINFILTRATION	16	26,6	3	11,1
LOKALE INFILTRATION	11	18,3	0	0

Tabelle 10. Lokale Tumorausbreitung der metastasierten und der nicht metastasierten Nierenkarzinome.

LOKALE TUMORAUSBREITUNG	MALIGNITÄTSGRAD					
	I		II		III	
	N	%	N	%	N	%
TUMORGRÖßE						
	< 3 cm	0	0	6,4	0	0
	< 5 cm	1	2,1	2,1	4	8,5
	5 - 10 cm	5	10,6	23,4	8	17
	> 10 cm	1	2,1	19,2	3	6,4
GEFÄßBETEILIGUNG	3	11,5	16	61,5	7	27
NIERENBECKENINFILTRATION	3	17,6	9	53	5	29,4
NIERENKAPSELINFILTRATION	1	8,3	6	50	5	41,6
LOKALE INFILTRATION	1	10	4	40	5	50

Tabelle 11. Lokale Tumorausbreitung der metastasierten Nierenkarzinome, aufgeteilt nach histologischen Malignitätsgraden.

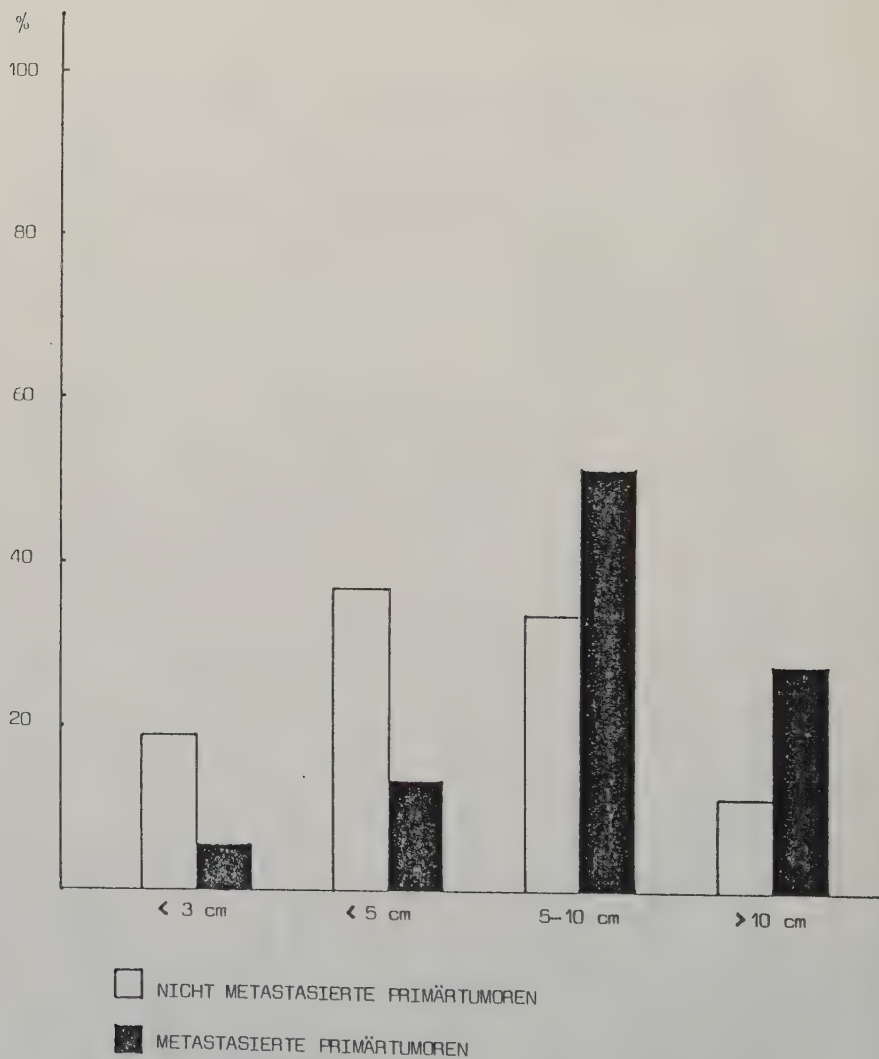


Abbildung 9. Größenverteilung der metastasierten und nicht metastasierten Primärtumoren.

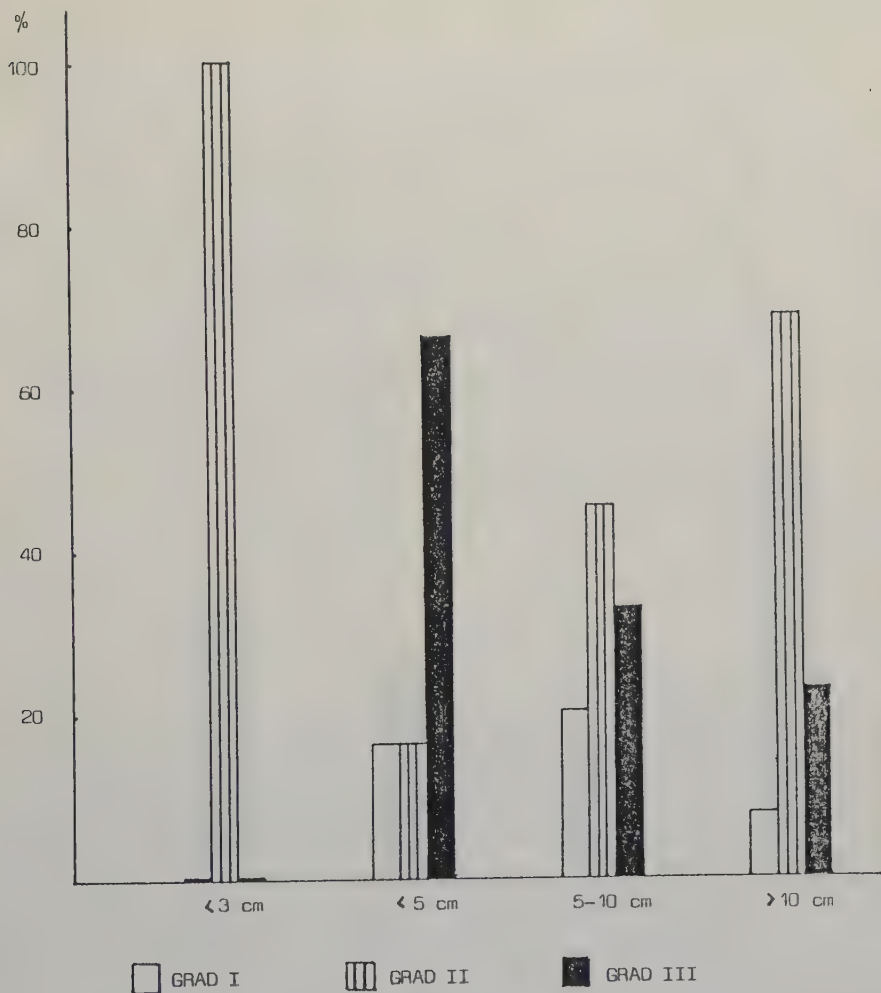


Abbildung 10. Größenverteilung der metastasierten Primärtumoren nach histologischem Malignitätsgrad.

5.3.3. Gefäßbeteiligung

Tabelle 10 und Abbildung 11 zeigen die Häufigkeit der Gefäßbeteiligung bei den metastasierten im Vergleich zu den nicht metastasierten Nierenkarzinomen. Es fand sich eine Gefäßbeteiligung in 32 Fällen (53,3%) unter den 60 metastasierten Nierenkarzinomen, gegenüber einer Gefäßbeteiligung in nur vier Fällen (14,8%) unter den 27 nicht metastasierten Nierenkarzinomen.

Von den 32 metastasierten Nierenkarzinomen mit Gefäßbeteiligung konnten 26 Fälle histologisch ausgewertet werden. Dabei handelte es sich in drei Fällen (11,9%) um Tumoren Grad I, in 16 Fällen (61,9%) um Tumoren Grad II und in sieben Fällen (27%) um Tumoren Grad III. Tabelle 11, Abbildung 12.

5.3.4. Infiltration

Von den 60 metastasierten Nierenkarzinomen wiesen 22 Fälle (36,6%) Nierenbeckeninfiltration, 16 Fälle (26,6%) Nierenkapselinfiltration und elf Fälle (18,3%) eine lokale Infiltration der Umgebung auf. Bei den 27 nicht metastasierten Nierenkarzinomen fand sich eine Nierenbeckeninfiltration in fünf Fällen (18,5%), eine Nierenkapselinfiltration in drei Fällen (11,1%) und in keinem Fall eine lokale Infiltration der Umgebung.

Tabelle 10, Abbildung 11.

Tabelle 11 und Abbildung 12 zeigen das infiltrative Verhalten der metastasierten Fälle in Abhängigkeit vom histologischen Malignitätsgrad. Unter den Fällen, in denen eine Nierenbecken-, Nierenkapsel- oder lokale Infiltration erfolgte, finden sich überwiegend Primärtumoren höherer histologischer Malignität.

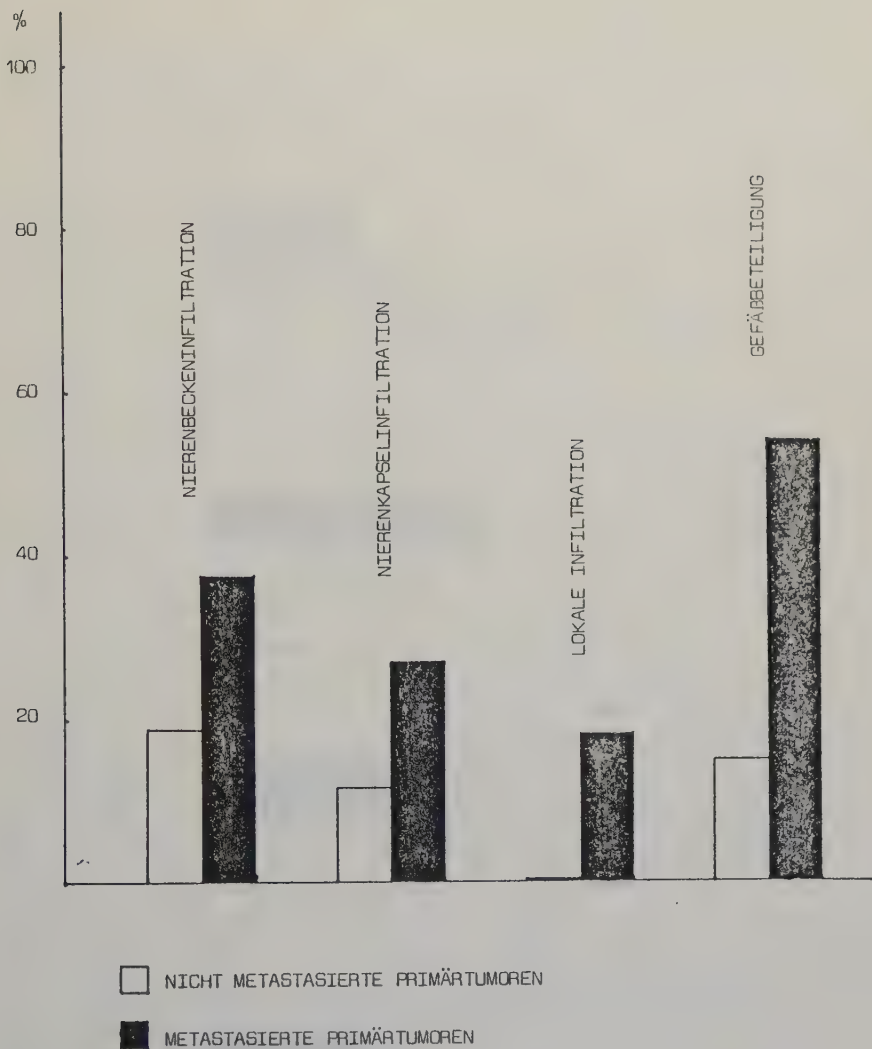


Abbildung 11. Lokale Ausbreitung der metastasierten und nicht metastasierten Primärtumoren.

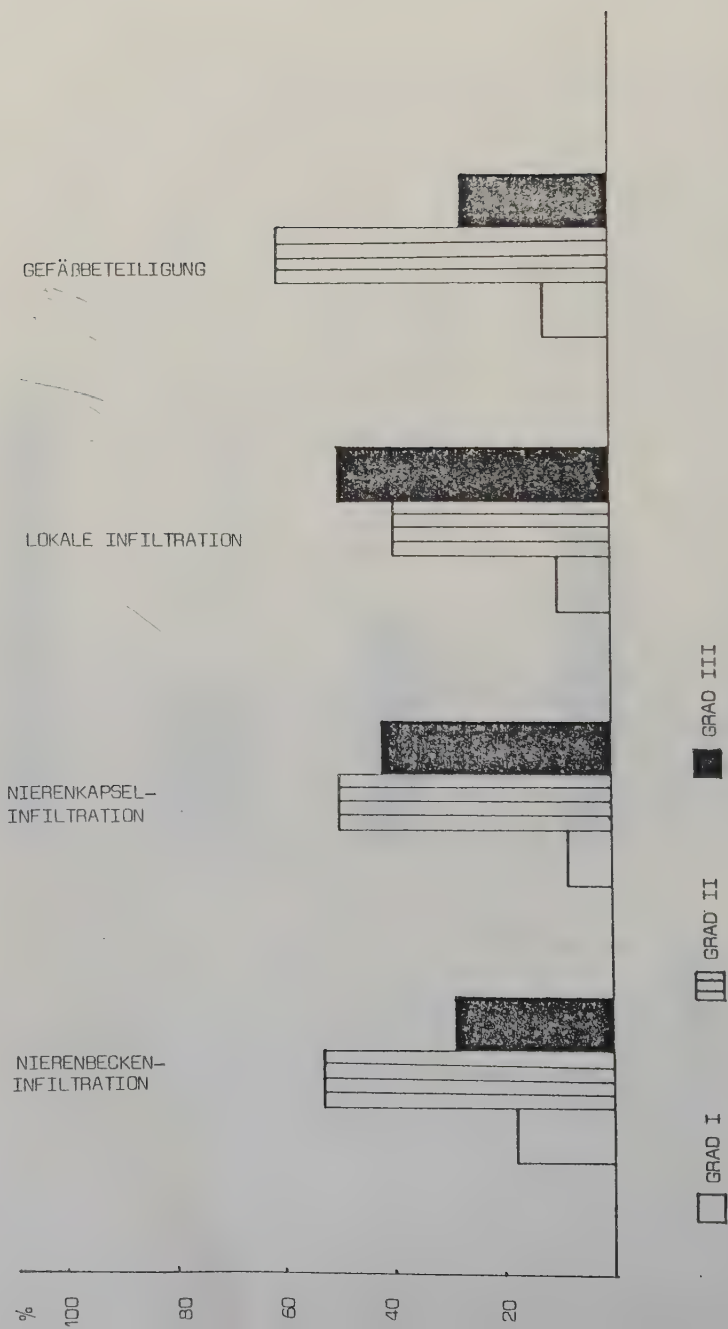


Abbildung 12. Lokale Tumorausbreitung und Verteilung der metastasierten Primärtumoren nach histologischem Malignitätsgrad.

5.4. METASTASENLOKALISATION

Tabelle 12 und Abbildung 13 zeigen die Verteilung der Metastasen in unserer Untersuchungsreihe.

Die Lunge war mit 65,7% (71 Fälle) das am häufigsten von der Metastasierung betroffene Organ. Mit einer Häufigkeit von 61% (66 Fälle) fanden sich Lymphknotenmetastasen, gefolgt von Leber- und Knochenmetastasen in je 45,4% (48 Fälle) der Fälle. In etwas geringerem Prozentsatz fanden sich Metastasen in Pleura und Peritoneum (35,2%), Niere (31,5%), Gehirn (21,3%) und Nebenniere (20,3%). Zu den seltenen Metastasenlokalisationen zählten Schilddrüse (15,7%), Pankreas (11%), sowie Magen-Darmtrakt (9,2%) und Herz (8,3%). In weniger als 5% der Fälle fanden sich Metastasen in den Weichteilen, der Dura spinalis, den Genitalorganen, den ableitenden Harnwegen, der Trachea und der Haut.

Tabelle 14 und Tabelle 15 zeigen die Verteilung der Lymphknotenmetastasen. Insgesamt lagen in 66 Fällen (61%) Lymphknotenmetastasen vor. Dabei waren die regionalen, paraaortalen Lymphknoten am häufigsten von der Metastasierung erfaßt, gefolgt von den paratrachealen Lymphknoten und den Lymphknoten am Lungenhilus. Doch können auch hier – analog zur ausgedehnten hämatogenen Metastasierung – Metastasen an praktisch allen Lymphknotenstationen auftreten. Nur 14 (21,2%) der 66 Fälle zeigten einen ausschließlichen Befall abdomineller Lymphknoten. Dem stehen 18 Fälle (27,3%) gegenüber, in denen ausschließlich Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells betroffen waren. Jedoch war unter diesen 18 Fällen in elf Fällen (61,1%) eine Nephrektomie durchgeführt worden, bei der möglicherweise befallene Lymphknoten entfernt worden sind.

Tabelle 16 und Tabelle 17, sowie Abbildung 14 zeigen die Verteilung der Knochenmetastasen. Die Metastasen finden sich ganz überwiegend im Achsenskelett, nämlich zu 81% in der Brustwirbelsäule, zu 68,7% in der Lendenwirbelsäule, zu 35,4% in der Halswirbelsäule und zu 23% in Rippen und Sternum. In selteneren

Fällen finden sich Metastasen in Kalotte (10%), Os sacrum (10,4%) und Femur (6,2%). In weniger als 5% der Fälle sind Coccygeum, Humerus, Tibia, Os pubis, Darmbeinschaukel, Orbita, Mandibula und die Zehen von der Knochenmetastasierung betroffen.

METASTASEN- LOKALISATION	N	%
LUNGE	71	65,7
LYMPHKNOTEN	66	61
LEBER	48	45,4
KNOCHEN	48	45,4
PLEURA/PERITONEUM	38	35,2
NIERE	34	31,5
GÉHIRN	23	21,3
NEBENNIERE	22	20,3
SCHILDDRÜSE	17	15,7
PANKREAS	12	11
MAGEN/DARM	10	9,2
HERZ	9	8,3
MILZ	5	4,6
WEICHTEILE	4	3,7
DURA SPINALIS	3	2,7
GENITALORGANE	3	2,7
ABL.HARNWEGE	2	1,8
HAUT	2	1,8
TRACHEA	1	0,9

Tabelle 12. Lokalisation der Metastasen. (Prozentzahlen bezogen auf 108metastasierte Nierenkarzinome).

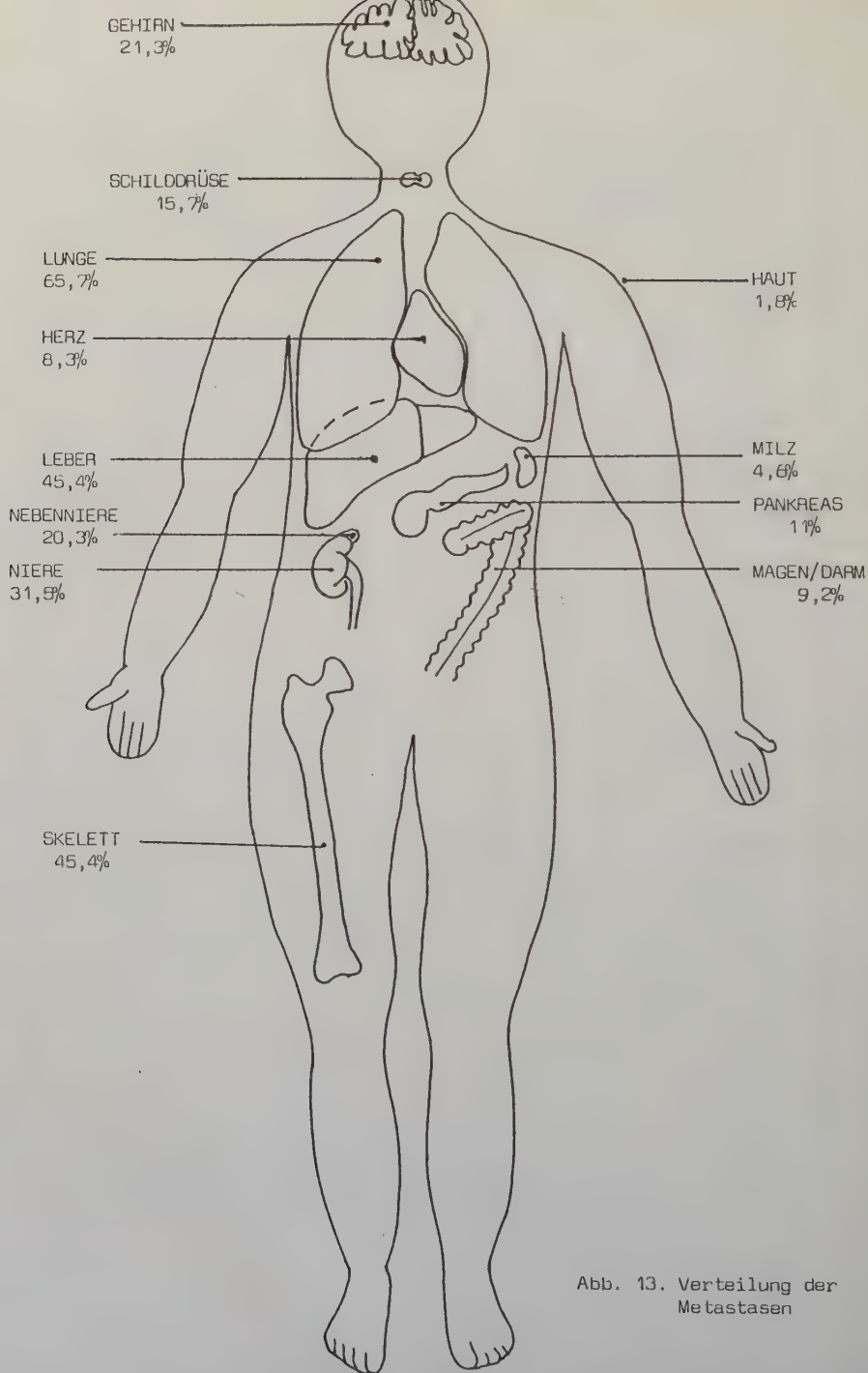


Abb. 13. Verteilung der Metastasen

LOKALISATION	UNTERSUCHUNGSSERIE								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
FALLZAHL	109	44	70	42	206	29	17	11	108
LUNGE	55	52	52	66,6	75,7	69	53	52	65,7
LYMPHKNOTEN	29,3	20,4	13,5	9,5	53	24	53	22	61
KNOCHEN	35	18	22,5	62	41	-	64,7	40	45,5
LEBER	17,4	13,6	10	28,5	39	10,3	70,5	22	45,5
NIERE	-	-	5	9,5	-	7	29,4	19	31,5
Gehirn	17,4	11,3	5	9,5	16	10,3	9	9	21,3
SCHILDDRÜSE	0,9	-	2,5	2,3	-	10,3	11,7	-	15,7
PANKREAS	-	-	-	2,3	-	10,3	11,7	8	11
MAGEN/DARM	-	-	2,5	2,3	-	6,8	-	-	9,2
HERZ	-	-	2,5	4,7	17,4	10,3	29,4	-	8,3

Tabelle 13. Metastasenlokalisationen. Prozentuale Angaben aus der Literatur. (Autoren der Untersuchungs-
serien siehe umseitig).

Tabelle 13. Metastasenlokalisationen. Angaben aus der Literatur.
Autoren der Untersuchungsserien:

1. Bohnenkamp (10), Diagnose: klinisch
2. Hand et al. (23), Diagnose: klinisch
3. Ochsner (38), Diagnose: klinisch
4. Murphy (36), Diagnose: klinisch
5. Murphy, Mostofi (37), Diagnose: klinisch, Autopsie
6. Gottesmann (20), Diagnose: klinisch, Autopsie
7. Griffiths (21), Diagnose: Autopsie
8. Harvey (25), Diagnose: Autopsie
9. Eigene Serie, Diagnose: Autopsie

LOKALISATION	N	%
regional paraaortal	42	63,6
paratracheal	24	36,3
Lungenhilus	21	31,8

Tabelle 14. Lymphknotenmetastasen.Häufige Lokalisationen.

(Prozentzahlen bezogen auf 66 Fälle mit Lymphknotenmetastasen).

LOKALISATION	N	%
parafoemoral	1	1,5
inguinal	6	9
paraailiacal	5	7,5
paraurethral	2	3
mesenterial	5	7,5
parapankreatisch	9	13,6
Leberhilus	7	10,6
paragastrisch	2	3
mediastinal	7	10,6
thorakal paraaortal	2	3
paraösophageal	3	4,5
infra/supraclaviculär	4	6
zervikal	4	6
parapharyng./laryngeal	2	3
axillär	1	1,5
paravertebral	1	1,5

Tabelle 15. Lymphknotenmetastasen.Seltene Lokalisationen.

(Prozentzahlen bezogen auf 66 Fälle mit Lymphknotenmetastasen).

LOKALISATION	N	%
Brustwirbelsäule	39	81,2
Lendenwirbelsäule	33	68,7
Halswirbelsäule	17	35,4
Rippen/Sternum	11	22,9

Tabelle 16. Knochenmetastasen.Häufige Lokalisationen.

(Prozentzahlen bezogen auf 48 Fälle mit Knochenmetastasen).

LOKALISATION	N	%
Kalotte	5	10,4
Os sacrum	5	10,4
Femur	3	6,2
Coccygeum	2	4,1
Humerus	2	4,1
Tibia	2	4,1
Os pubis	1	2
Darmbeinschaukel	1	2
Orbita	1	2
Mandibula	1	2
Großzehe	1	2

Tabelle 17. Knochenmetastasen.Seltene Lokalisationen.

(Prozentzahlen bezogen auf 48 Fälle mit Knochenmetastasen).

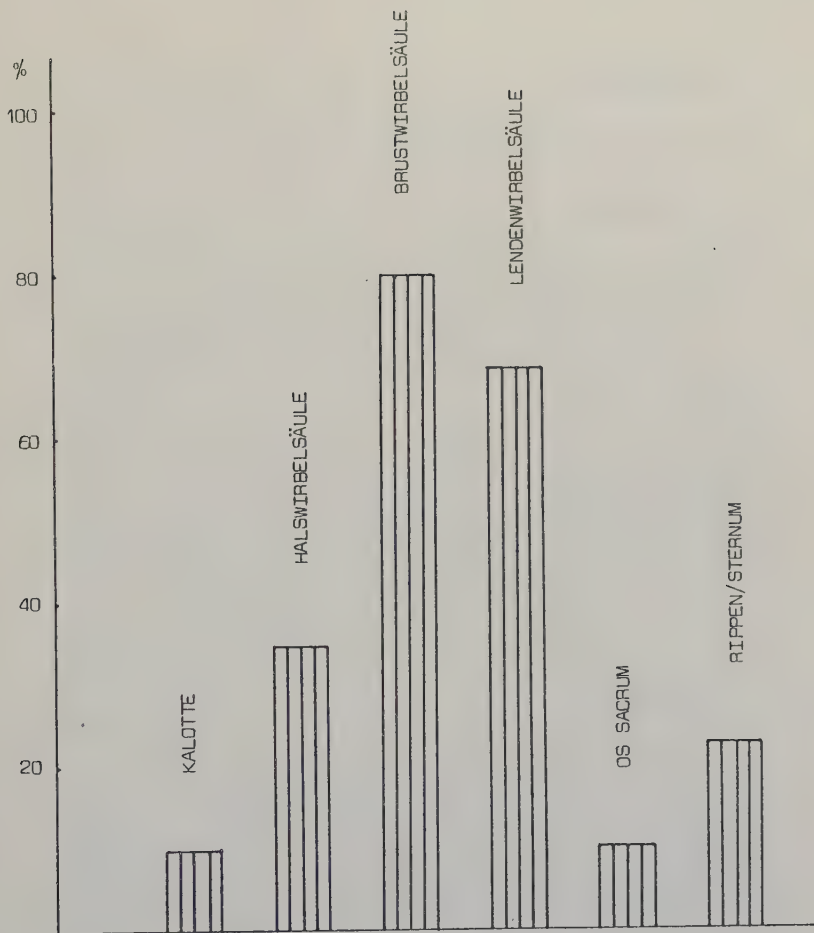


Abbildung 14. Knochenmetastasen.
Häufigkeit der Metastasierung in die verschiedenen
Skelettabschnitte.
(Prozentzahlen bezogen auf 48 Fälle mit Knochenme-
tastasen).

VI. DISKUSSION

6.1. HISTOLOGIE UND GRADUIERUNG

6.1.1. Histologie

Es steht heute außer Zweifel, daß der histologische Tumortyp bei der prognostischen Beurteilung von Malignomen als ein entscheidender Faktor zu berücksichtigen ist. Während es bei anderen Tumoren, wie zB. beim Mamma- oder Bronchialkarzinom gelungen ist, die Histologie in einem Graduierungssystem gleichsam schematisch zu erfassen und damit dem Kliniker bei der Erstellung von Therapie und Prognose eine entscheidende Hilfestellung zu geben, hat sich beim Nierenkarzinom bislang kein einheitliches Graduierungssystem durchsetzen können. Bis heute bestehen unterschiedliche Ansichten in der Bewertung der einzelnen histologischen Merkmale des Nierenkarzinoms.

So fanden Murphy (36,37) und Skinner (42) für hellzellige Tumoren eine bessere Prognose als für granuliertzellige Tumoren. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Melicow (35), bei dem hellzellige Tumoren die beste, granuliertzellige eine mittlere und Mischformen die schlechteste Prognose aufwiesen. In der Untersuchungsserie von Amtrup (2) zeigten hellzellige Tumoren mit wenig Nekrose eine bessere Prognose als granuliertzellige mit ausgedehnter Nekrose. Die histologische Struktur, ob papillär oder solide, zeigte in der gleichen Untersuchungsreihe keinen Einfluß auf die Lebenserwartung. Bei Foot et al. (15,16) zeigten helle, reguläre Zellen mit isometrischen Nuclei, angeordnet in Strängen mit dicken, dichten Septen die beste Prognose. Demgegenüber hatten granuliert-, irreguläre Zellen mit anisometrischen Nuclei in tubulärer oder papillärer Anordnung mit dünnen Septen die schlechteste Prognose.

Böttiger (9) dagegen fand keine unterschiedlichen Überlebensraten für helle- bzw. granuliertzellige Tumoren. Ebenso Griffiths (21), der sein Ergebnis mit der Aussage unterstreicht,

helle Zellen hielten lediglich Lipid gespeichert, eine Veränderung zu der Nierenepithelzellen neigen, und es bestehe kein Grund, daraus eine unterschiedliche Malignität abzuleiten.

Mancilla-Jimenez (33) untersuchte die Bedeutung der Zellanordnung. Er verglich unter Berücksichtigung der Robson Stadien papilläre und nicht-papilläre Tumoren und fand sowohl hinsichtlich der Ausbreitung, als auch hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate die bessere Prognose für papilläre Tumoren.

Hermanek (26,27) hält granulierte Zellen, drüsigen bzw. drüsig-papillären Aufbau, sowie sarkomatöse Areale für den Ausdruck hoher Malignität. In seinen Untersuchungen wiesen diese Tumoren eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate, sowie ein fortgeschritteneres pathologisch-anatomisches Stadium (nach Robson) auf.

6.1.2. Graduierung

Bei den vorausgegangenen Untersuchungen wurde das Graduierungssystem nach Hermanek (26,27), leicht modifiziert angewendet. Danach wurden die histologischen Malignitätsgrade auf ihre Korrelation zu Alter und Geschlecht, lokale Tumorausbreitung, sowie Metastasenlokalisation und Metastasierungssequenz analysiert.

Zur histologischen Befundung lagen 92 Metastasen und 54 der 108 metastasierten Nierenkarzinome vor. In den übrigen Fällen waren zum überwiegenden Teil die Primärtumoren durch vorausgegangene Nephrektomie entfernt worden und somit für die Untersuchung nicht verfügbar. Nur in wenigen Fällen konnte das vorliegende histologische Material nicht ausreichend ausgewertet werden.

Von den 54 Primärtumoren wurden sechs Tumore Grad I, 31 Tumore

Grad II und 17 Tumore Grad III befundet (Tabelle 7). Die Metastasen wurden mit fünf Fällen Grad I, mit 37 Fällen Grad II und mit 50 Fällen Grad III zugeordnet (Tabelle 8). Dabei zeigten die Metastasen, deren Primärtumor nicht zur Untersuchung vorlag erwartungsgemäß die gleiche Verteilung, wie die Metastasen, deren Primärtumor histologisch befundet werden konnte (Tabelle 3; Abbildung 1).

Bei direktem Vergleich zwischen Primärtumor und den dazugehörigen Metastasen zeigten in 28 Fällen (57,2%) die Metastasen das gleiche histologische Bild wie die Primärtumoren (Tabelle 4). In 18 Fällen (36,7%) waren die Metastasen geringer differenziert als die Primärtumoren (Tabelle 5 und 6). Aus Primärtumoren mit hellzelligen und granuliertzelligen Arrealen, metastasierten dabei überwiegend bis ausschließlich die granuliertzelligen Arreale. So fanden sich zB. bei überwiegend hellzelligen Primärtumoren hellzellig/granuliertzellige Metastasen und bei hellzellig/granuliertzelligen Primärtumoren rein granuliertzellige Metastasen. In einem Fall zeigte ein rein hellzelliger Tumor eine rein hellzellige und eine rein granuliertzellige Metastase, in einem anderen Fall ein hellzellig/granuliertzelliger Tumor eine hellzellig/granuliertzellige und eine rein granuliertzellige Metastase. Nur in drei Fällen (6,1%) zeigten die Metastasen eine höhere Differenzierung als die Primärtumoren (Tabelle 5 und 6). Es metastasierten hier überwiegend bis ausschließlich die hellzelligen Arreale.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß während bereits die Primärtumoren der metastasierten Nierenkarzinome überwiegend von Grad II und Grad III waren, die Metastasen insgesamt noch die Tendenz zu höherer Malignität zeigten (Abbildung 1 und 2).

6.2. GESCHLECHT UND ALTER

In unserer Untersuchung fand sich hinsichtlich der Nierenkarzinomhäufigkeit ein Verhältnis von Männern zu Frauen wie 2 : 1. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 1,4 : 1 (36) und 7 : 1 (37), ergeben jedoch überwiegend, daß Männer etwa zwei- bis dreimal so häufig betroffen sind wie Frauen (8, 10, 18, 21-23, 25, 35, 38, 40).

Hinsichtlich der histologischen Tumortypen fand sich kein wesentlicher Malignitätsunterschied in der Verteilung bei den Geschlechtern (Abbildung 3).

Das Nierenkarzinom ist eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Der Erkrankungsgipfel liegt in der 5., 6. und 7. Lebensdekade (2, 10, 21, 23, 35, 40). Bennington (7) fand in der Literatur weniger als 60 dokumentierte Fälle von Nierenkarzinomen bei Kindern.

Unsere Untersuchung ergab ein Durchschnittsalter von 59 Jahren für Männer, respektive 60,3 Jahren für Frauen (Abbildung 4). Dabei ist zu berücksichtigen, daß sich unsere Untersuchung auf den Zeitpunkt des Todes bezieht und somit einen etwas höheren Altersdurchschnitt ergibt, als das bei Untersuchungen der Fall ist, die sich auf den Zeitpunkt der klinischen Manifestation beziehen.

Bei der Korrelation zwischen Alter und histologischem Malignitätsgrad zeigen die Primärtumoren verschiedener Malignität im Prinzip die normale, vom Malignitätsgrad unabhängige Altersverteilung (Abbildung 5 und 6). Auffällig ist lediglich, daß in der Altersklasse unter 50 Jahren und in der Altersklasse über 80 Jahren keine Primärtumoren Grad I vorkommen und sich bei dem jüngsten (36 Jahre) und bei dem ältesten Patienten (86 Jahre) in beiden Fällen Tumoren hoher Malignität fanden. Aufgrund der geringen Fallzahlen läßt sich daraus keine sichere Aussage ableiten, doch stimmt das Ergebnis teilweise mit der Beobachtung von Hand (26) überein, der in den Altersklassen unter

40 Jahren zwar insgesamt weniger Fälle, jedoch die von höherer Malignität fand.

6.3. LOKALE TUMORAUSBREITUNG

6.3.1. Tumorlokalisation

Hinsichtlich der Tumorlokalisation fanden sich rechte und linke Niere gleich häufig betroffen. Dies stimmt mit den Untersuchungen von Griffiths (21), Hajdu (22), Swanson (44), sowie Murphy et Mostofi (37) überein. Hand (23) und Melicow (35) fanden zwar beide Seiten gleich häufig betroffen, doch überwogen auf der linken Seite Fälle von höherer Malignität. Hand hält dieses Ergebnis für möglicherweise zufällig. Melicow zieht daraus den Schluß, daß linke und rechte Niere zwar mit der gleichen Häufigkeit betroffen sind, jedoch aus klinischen Gründen die Nierenkarzinome der linken Seite erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. (Tabelle 18).

Wir konnten dieses Ergebnis nicht bestätigen, da in unserer Untersuchungsreihe rechte und linke Niere eine annähernd gleiche Verteilung der Primärtumoren verschiedener Malignitätsgrade zeigt. (Abbildung 8, Tabelle 9).

UNTERSUCHUNGS- SERIE	RECHTE NIERE	:	LINKE NIERE
Griffiths (21)	1	:	1
Hajdu (22)	1	:	1
Murphy et Mostofi (37)	1	:	1
Swanson (55)	1	:	1
Hand (23)	1	:	1
Melicow (35)	1	:	1
Ochsner (38)	1	:	2
Eigene Serie	1	:	1

Tabelle 18. Tumorlokalisation.Häufigkeit des Befalls rechter
respektive linker Niere.Literaturvergleich.

Bei den Untersuchungen über die lokale Tumorausbreitung fand sich als zusammenfassendes Ergebnis, daß bei den metastasierten Fällen im Vergleich zu den nicht metastasierten Fällen die Primärtumoren generell von größerem Durchmesser waren, als auch häufiger lokale Infiltration, Kapselinfiltration sowie Nierenbecken- und Gefäßeinbruch aufwiesen. (Tabelle 10, Abbildung 9 und 11). Bei der weiteren Aufschlüsselung der metastasierten Fälle nach Primärtumoren verschiedener Malignitätsgrade, fand sich wiederum bei den Tumoren höherer Malignität ein fortgeschrittenes lokales Tumorstadium (Tabelle 11, Abbildung 10 und 12).

6.3.2. Tumorgröße

Die Tumorgröße allein läßt keine prognostische Aussage zu. Berücksichtigt man jedoch, daß große Tumoren gegenüber kleinen Tumoren meist von höherem histologischen Malignitätsgrad sind und häufiger mit Gefäßbeteiligung einhergehen, so ist in diesem Zusammenhang die Tumorgröße doch als prognostisch aussagekräftiger Faktor zu werten.

Bell (7) untersuchte 198 autopsierte Nierentumoren. Von 45 Fällen, in denen der Tumor weniger als 3 Zentimeter im Durchmesser betrug, hatte nur ein Fall (2%) metastasiert. Unter den 69 Fällen, in denen der Tumordurchmesser bis zu 5 Zentimeter betrug, hatten fünf Fälle metastasiert. Von 84 Fällen, in denen der Tumor größer als 10 Zentimeter war, hatten 70 Fälle (83%) metastasiert. Bell leitete davon die Feststellung ab, daß Tumoren mit einem Durchmesser unter 3 Zentimeter sehr selten metastasieren. Riches et al. (40) untersuchte 36 Nierenkarzinome. Dabei wiesen Tumoren, deren Durchmesser unter 3 Zentimeter lag durchschnittlich niedrigere Malignitätsgrade und eine bessere 1- und 5-Jahres-Über-

lebensrate auf. Große Tumoren hatten durchschnittlich höhere Malignitätsgrade und überraschenderweise eine etwas bessere 10-Jahres-Überlebensrate. Die Unterschiede waren jedoch gering und wurden eher auf die Malignität, als auf die eigentliche Grösse zurückgeführt. Hand (23) fand in seiner Untersuchungsreihe von 193 Nierenkarzinomen, die alle nephrektomiert wurden, bei großen Tumoren eine durchschnittliche postoperative Lebenserwartung von 51 Monaten. Hingegen war die postoperative Lebenserwartung bei kleinen Tumoren 98 Monate. Doch waren auch hier die großen Tumoren von höherem Malignitätsgrad. Auch in der Untersuchungsreihe von Petkovic (39), der die Tumorgröße mit einer pathologisch-anatomischen Stadieneinteilung korrelierte, zeigte sich eine Abhängigkeit der Überlebensrate von der Tumorgröße.

In unserer eigenen Untersuchung wiesen die metastasierten Nierenkarzinome im Durchschnitt einen größeren Tumordurchmesser auf, als die nicht metastasierten Karzinome. So waren von den metastasierten Fällen 78% größer als 5 Zentimeter, während es bei den nicht metastasierten nur 44% waren. (Tabelle 10, Abbildung 9). Bei den metastasierten Nierenkarzinomen ergab sich eine positive Korrelation zwischen Tumorgröße und histologischem Malignitätsgrad, wenngleich als auffällige Ausnahme die drei kleinsten Tumoren von Grad II und nicht Grad I waren (Tabelle 11, Abbildung 10). Entsprechend sollte die Tumorgröße nur unter Berücksichtigung des Malignitätsgrades als prognostischer Faktor gewertet werden.

6.3.3. Gefäßbeteiligung

Der Veneneinbruch wird als schlechtes prognostisches Kriterium im TNM-System berücksichtigt. Dies ist verständlich, wenn man bedenkt, daß das Nierenkarzinom – im Gegensatz zu vielen anderen Karzinomen – vorwiegend hämatogen metastasiert. Die Ursache hierfür ist vermutlich in der starken Vaskularisation der Nierentumoren und der damit verbundenen engen Nachbarschaft zwischen Tumor und Gefäßsystem zu sehen. Diese Tatsache wird in ihrer Bedeutung noch schwerwiegender, wenn man sich die gleichzeitige enge Nachbarschaft zur Vena cava inferior vor Augen hält (21). Abgelöste Tumorzellen gelangen dadurch auf kürzestem Weg in die Lunge.

In unserer eigenen Untersuchung zeigte sich eine Gefäßbeteiligung von 53,3% unter den metastasierten Fällen, gegenüber einer Gefäßbeteiligung von nur 14,8% unter den nicht metastasierten Fällen. Und wiederum fand sich unter den metastasierten Fällen die Gefäßbeteiligung häufiger bei den Tumoren höherer Malignität. (Tabelle 10 und 11, Abbildung 11 und 12).

In der Literatur besteht im wesentlichen Einigkeit über die Bedeutung eines Tumoreinbruchs in das Gefäßsystem. So fand Griffiths (21) für nephrektomierte Patienten, bei denen sich keine Gefäßbeteiligung nachweisen ließ, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 60% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50%. Demgegenüber lag für nephrektomierte Patienten mit nachgewiesenem Tumoreinbruch in das Gefäßsystem die 3-Jahres-Überlebensrate bei 38% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 20%. Zu einem ganz ähnlichen Ergebnis kam Böttiger (9), der eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50% für nephrektomierte Fälle ohne Gefäßbeteiligung gegenüber einer 5-Jahres-Überlebensrate von 24% für Fälle mit Gefäßbeteiligung angibt.

In einer Untersuchungsreihe von Hand und Broders (23) ergab sich für Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Nephrektomie noch keine Gefäßbeteiligung vorlag eine durchschnittliche

Lebenserwartung von 59 Monaten, gegenüber 48 Monaten für Fälle mit Gefäßeinbruch. Hermanek (28) untersuchte 188 Nierenkarzinome und fand eine Infiltration der Nierengefäße in 145 Fällen (77%). In 92 Fällen war die Gefäßbeteiligung makroskopisch nachweisbar. Die Häufigkeit der Gefäßbeteiligung korrelierte mit dem histologischen Malignitätsgrad. Entsprechend hatten Tumoren mit makroskopischer Gefäßbeteiligung die schlechteste Prognose, Tumoren mit mikroskopischer Gefäßbeteiligung eine mittlere und Tumoren ohne Gefäßbeteiligung die beste Prognose.

Für Willis (53) besteht als weitgefaßte Generalisierung eine Proportionalität zwischen dem Durchmesser eines Gefäßes und der Wahrscheinlichkeit, mit der durch Einbruch des Tumors in dieses Gefäß eine Metastasierung erfolgt. Auch in der Untersuchungsreihe von Riches (40) verschlechtert sich die Prognose mit Einbruch des Tumors in das Gefäßsystem. Doch macht er darauf aufmerksam, daß die Graduierung der Tumoren eine prognostisch größere Aussagekraft besitzt, als die Gefäßbeteiligung: Grad I Tumoren mit Gefäßeinbruch zeigen günstigere Verläufe, als Grad II Tumoren ohne Gefäßeinbruch.

Allein Skinner (42) kommt in dieser Frage zu einem kontroversen Ergebnis. Er vergleicht Stadium I Tumoren, die auf die Niere beschränkt sind und keine Beteiligung der Gefäße, des perinephritischen Fettgewebes oder der regionalen Lymphknoten zeigen mit Tumoren, bei denen der Gefäßeinbruch erfolgt war. Dabei zeigt sich, daß Gefäßbeteiligung allein, dh. ohne gleichzeitiger Beteiligung des perinephritischen Fettgewebes und/oder der regionalen Lymphknoten, die Prognose nicht verschlechtert.

6.4. METASTASIERUNG

6.4.1. Metastasenlokalisation

Das Nierenkarzinom ist für seine ausgeprägte Metastasierung bekannt und es gibt praktisch kein Organ, das nicht von der Metastasierung erfaßt werden könnte. So finden sich auch in unserer Untersuchung Metastasen an so ungewöhnlichen Orten wie Milz, Trachea und Hypophyse. Geht man jedoch von der Häufigkeit der Metastasierung aus, so sind in erster Linie die Lunge, in zweiter Linie die Lymphknoten, gefolgt von Leber und Knochen von der Metastasierung betroffen. (Tabelle 12, Abbildung 13).

In der Literatur werden Lungenmetastasen mit einer Häufigkeit zwischen 52 und 79%, Lymphknotenmetastasen zwischen 9,5 und 61%, Knochenmetastasen zwischen 18 und 69% und Lebermetastasen mit einer Häufigkeit zwischen 10 und 70% angegeben. (Tabelle 13). Dabei ist zu berücksichtigen, daß Untersuchungsreihen, die wie die unsrige von Autopsiebefunden ausgehen, aus verständlichen Gründen höhere durchschnittliche Metastasierungsraten aufweisen, als die Untersuchungsreihen, die sich auf klinische Diagnostik stützen.

Die Lunge nimmt bei der Diskussion der Metastasierung eine zentrale Stelle ein. Für das Nierenkarzinom, das zum Hohlvenentyp zählt (47,13), ist sie der primäre Blutfilter, d.h. erste Auffangstation für in die Blutbahn eingeschwennte Tumorzellen. Von hieraus erfolgt in einer zeitlichen Sequenz die generalisierte Metastasierung.

Entsprechend ist die Lunge das von der Metastasierung am häufigsten betroffene Organ. In unserer Untersuchung wiesen 71 Fälle (65,7%) der 108 metastasierten Nierenkarzinome Lungenmetastasen auf. Abbildung 15 zeigt die Häufigkeit von Lungenmetastasen im Rahmen der Metastasierung in andere Organe. Es finden sich in entsprechend wenigen Fällen (durchschnittlich weniger als 30%) andere Organmetastasen, ohne daß gleichzeitig Lungen-

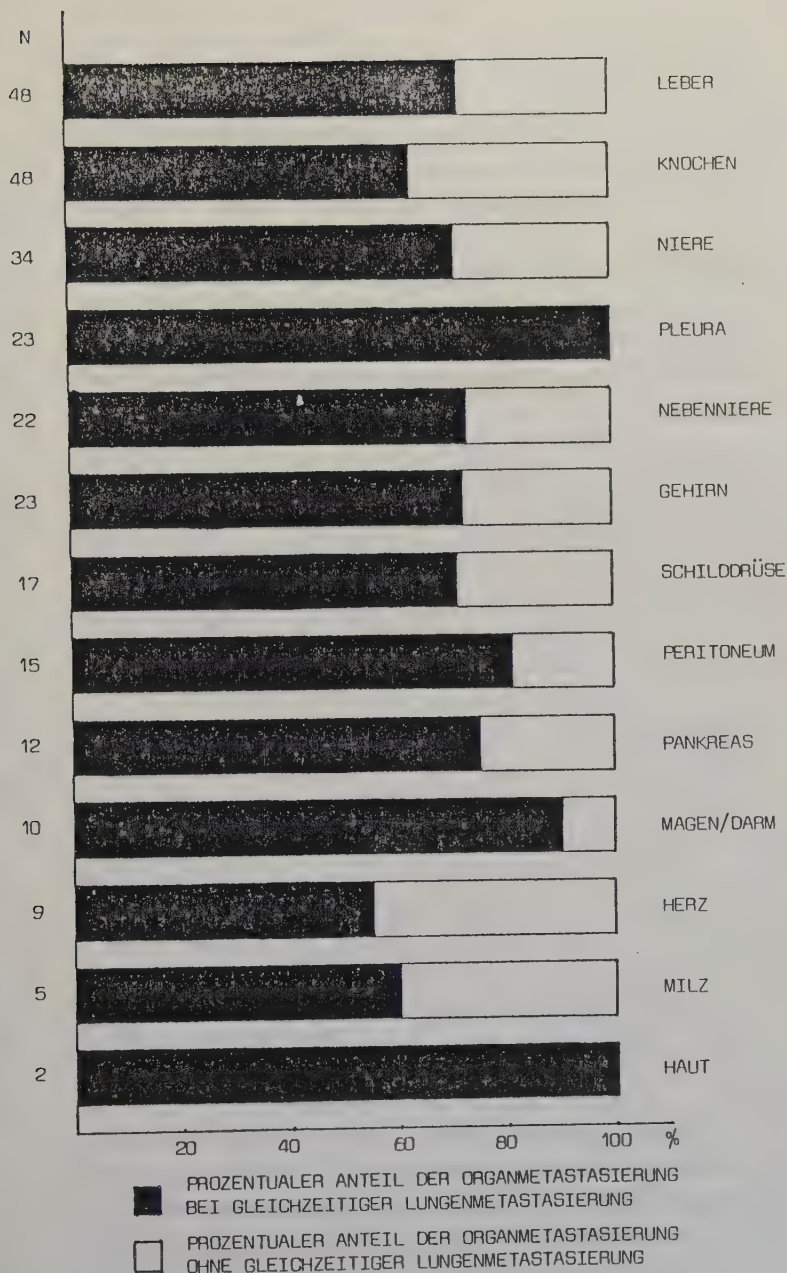


Abbildung 15. Prozentualer Vergleich der Organmetastasierung mit und ohne gleichzeitiger Lungenmetastasierung.

metastasen vorliegen.

Für die 37 "Versager" (34,2%), dh. metastasierte Nierenkarzinome, bei denen sich keine Lungenmetastasen fanden, ist in erster Linie der Einfluß der Untersuchungstechnik zu bedenken. Es ist anzunehmen, daß in vielen Fällen eine Lungenbeteiligung (zB. Tumorembolien, Lymphangiosis, Mikrometastasen) vorlag, die der nicht zielgerichteten Autopsie entgangen ist (47). In den übrigen Fällen können kapillare, paradoxe oder retrograde Embolien, oder eine Metastasierung über den, paravertebralen Venenplexus die Ursache sein.

Die Bedeutung der Lymphknoten bei der Metastasierung maligner Tumoren ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Einerseits werden in den Lymphknoten Abwehrreaktionen der Metastasenbildung gesehen, andererseits werden sie für "Brutkästen" der Metastasierung gehalten (51,53). Carr (51) und Fisher (51) fassen diese gegensätzlichen Meinungen zusammen, indem sie in der lokalen Reaktion der Lymphknoten einen Index für die generelle Reaktion des Wirtsorganismus auf den Tumor sehen.

Bei 66 Fällen (61%) der 108 metastasierten Nierenkarzinome fanden sich Lymphknotenmetastasen. Dabei waren am häufigsten die regionalen paraaortalen Lymphknoten von der Metastasierung betroffen, doch fanden sich Metastasen an praktisch allen Lymphknotenstationen (Tabelle 14 und 15). Nur in 14 (21%) der 66 Fälle waren ausschließlich abdominelle Lymphknoten befallen, während sich in 18 (27%) der Fälle ausschließlich oberhalb des Zwerchfells befallene Lymphknoten fanden. Bei diesen 18 Fällen war jedoch in elf Fällen (61,1%) eine Nephrektomie erfolgt, bei der der möglicherweise befallene Lymphknoten entfernt worden sind.

Die Knochenmetastasierung findet in der Literatur besondere Aufmerksamkeit (5,6). Das Nierenkarzinom ist für seine Neigung Knochenmetastasen zu setzen bekannt (24). Dabei werden zwei Wege der Metastasierung diskutiert:

1. Metastasierung in die Lunge mit nachfolgender Generalisierung
2. Metastasierung über den paravertebralen Venenplexus unter Umgehung des Lungenkreislaufes

Der paravertebrale Venenplexus (6) ist ein klappenloser Venenplexus, der die Dura des Rückenmarks, die Wirbelkörper und die Dornfortsätze umgibt. Kranial anastomosiert er mit den venösen Sinus des Schädelinneren, peripher reicht er über die Vasa vasorum nahezu bis an die Knie und Ellbogen. Dieses Venensystem läuft parallel zu den Venensystemen der Pfortader, der Vena cava und der Lungenvenen, mit denen es ausgiebig anastomosiert. Es stellt damit sowohl einen Umgehungskreislauf, als auch einen venösen Pool dar, der sich bei thorakalem oder intraabdominalem Druckanstieg füllt.

Es ist also vorstellbar, daß beim Husten oder Pressen Tumorzellen des Nierenkarzinoms in den paravertebralen Venenplexus gelangen und weiter verschleppt werden. So stellte Wohl (54) bei der Injektion einer Skelettmetastase mit Kontrastmittel einen Reflux in die linke Niere, welche den Primärtumor enthielt, fest. Des weiteren bietet der paravertebrale Venenplexus eine Erklärung für die Tatsache, daß der ganz überwiegende Teil der Knochenmetastasen im Achsenskelett lokalisiert ist (5).

So fanden sich auch in unserer Untersuchung die Knochenmetastasen zu 81,2% in der Brustwirbelsäule, zu 68,7% in der Lendenwirbelsäule und zu 35,4% in der Halswirbelsäule (Tabelle 16 und 17, Abbildung 14). Nur in vier Fällen (8,3%) fanden sich Knochenmetastasen ohne Beteiligung der Wirbelsäule.

Bei 18 (37,5%) der 48 Fälle mit Knochenmetastasen fanden sich keine Lungenmetastasen. Dies läßt an eine Metastasierung über den paravertebralen Venenplexus denken. Es ist zwar kein auffällig hoher Prozentsatz, doch zeigen andererseits nur Milz und Herz einen höheren Prozentsatz an Organmetastasen ohne gleichzeitigen Lungenmetastasen (Abbildung 15).

6.4.2. Metastasierungssequenz

Die Reihenfolge, in der die Metastasierung in die einzelnen Organsysteme erfolgt, ist für den Kliniker von großer Bedeutung. Insbesondere für die Fälle, in denen der Verdacht einer im Anfangsstadium begriffenen Metastasierung besteht, ist es wichtig zu wissen, wo sinnvoller Weise nach Metastasen zu suchen ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit mehrere Organsysteme betroffen sind.

Verständlicherweise läßt sich die Metastasierungssequenz niemals exakt erfassen. Im Rahmen von Untersuchungen an Sektionsgut, kann nur der Versuch einer retrospektiven Aufschlüsselung gemacht werden. Es bestand die Überlegung, daß Metastasen in mehreren Organen einem fortgeschrittenen Stadium der Metastasierung entsprechen, während es sich bei Metastasen in nur einem Organ um ein Anfangsstadium der Metastasierung handelt, dessen Fortschreiten der Patient aus verschiedenen Gründen nicht mehr erlebte.

Wir teilten die 108 metastasierten Nierenkarzinome in Fälle mit Metastasen in nur einem Organ (20 Fälle), in zwei Organen (19 Fälle) und in drei und mehr Organen (69 Fälle) ein (Abbildung 16). In der Mehrzahl der Fälle (64%) ist die Metastasierung zum Zeitpunkt der Autopsie also bereits weit fortgeschritten. Nur in 18,9% der Fälle fanden sich Metastasen in nur einem Organ. Tabelle 19 zeigt die Verteilung dieser Metastasen. Es fällt auf, daß die Lunge in nur 30% der Metastasierung in nur ein Organ betroffen ist. Geht man also davon aus, daß eine Metastasierung erfolgt ist, so ist im Anfangsstadium in 70% der Fälle zunächst ein anderes Organ als die Lunge betroffen. Hierbei handelt es sich neben Lymphknotenmetastasen häufig um Gehirnmastasen. Auffälligerweise ist die Leber niemals allein von der Metastasierung betroffen. In der Literatur finden sich hierfür bislang keine Hinweise.

Eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise geringe Beteiligung der Lunge in den Fällen, in denen nur ein Organ von der

LOKALISATION	N	%
Lunge	6	30
Lymphknoten	5	25
Knochen	2	10
Gehirn	4	20
Niere	2	10
Schilddrüse	1	5

Tabelle 19. Lokalisation der Metastasen bei Metastasierung in nur ein Organ.

Metastasierung betroffen ist, bietet die Annahme, daß die Wahrscheinlichkeit einer generalisierten Metastasierung bei Umgehung der Lunge gering ist. Dh., die Metastasierung bleibt auf einem "Ein-" oder "Zwei-Organ-Stadium" stehen, während für die generalisierte Metastasierung die Lungenmetastasen doch von entscheidender Bedeutung sind und in unserer Untersuchung in 82% der Fälle auftraten.

Abbildung 17 faßt die Sequenz der Metastasierung schematisch zusammen.

Für den behandelnden Arzt lassen sich hieraus und aus der bereits weiter oben durchgeführten Aufschlüsselung der Metastasenverteilung folgende Schlüsse ziehen:

Ausgehend von der Tatsache einer erfolgten Metastasierung findet sich auf der Suche nach diesen Metastasen in 70% die Lunge

befallen, in 66% die Lymphknoten und in jeweils 48% Leber und Knochen. Sind diese vier Organsysteme frei von Metastasen, so ist es nach unserer Untersuchung nur in 7,4% der Fälle dennoch zu einer Metastasierung gekommen. Dabei fanden sich die Metastasen in drei Fällen im Gehirn, in zwei Fällen in der kontralateralen Niere und in jeweils einem Fall in der Schilddrüse, der Schilddrüse und dem Pankreas, sowie in der Nebenniere und in Weichteilen.

LOKALISATION	N	%
Gehirn	3	37,5
Niere	2	25
Schilddrüse	2	25
Pankreas	1	12,5
Nebenniere	1	12,5
Weichteile	1	12,5

Tabelle 20. Lokalisation der Metastasen in den Fällen, in denen keine Lungen-, Leber-, Knochen- oder Lymphknotenmetastasen vorlagen.

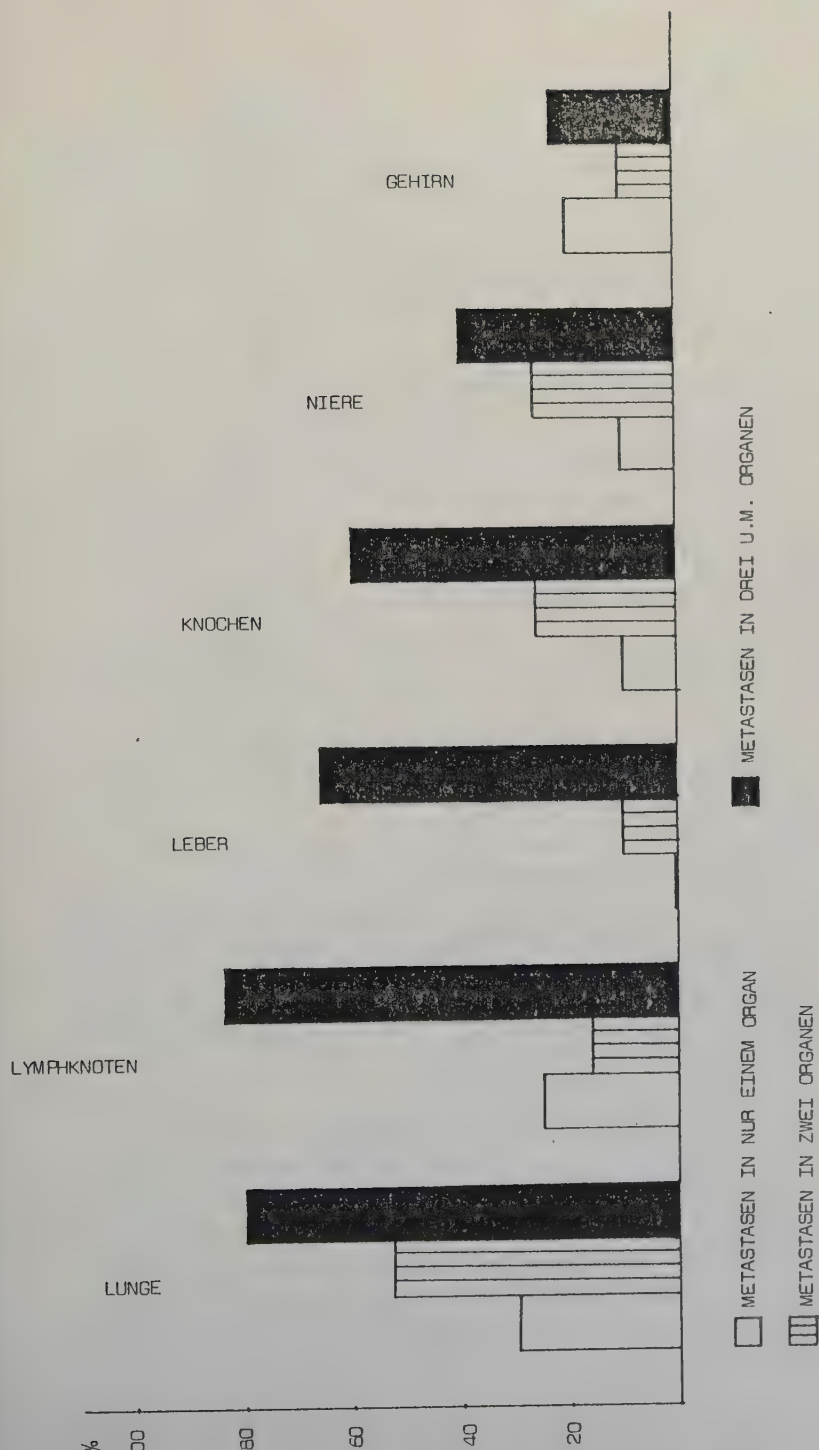


Abbildung 16. Sequenz der Metastasierung. (100% = Zahl der Fälle mit Metastasierung in ein bzw. zwei, bzw. drei und mehr Organe).

PT

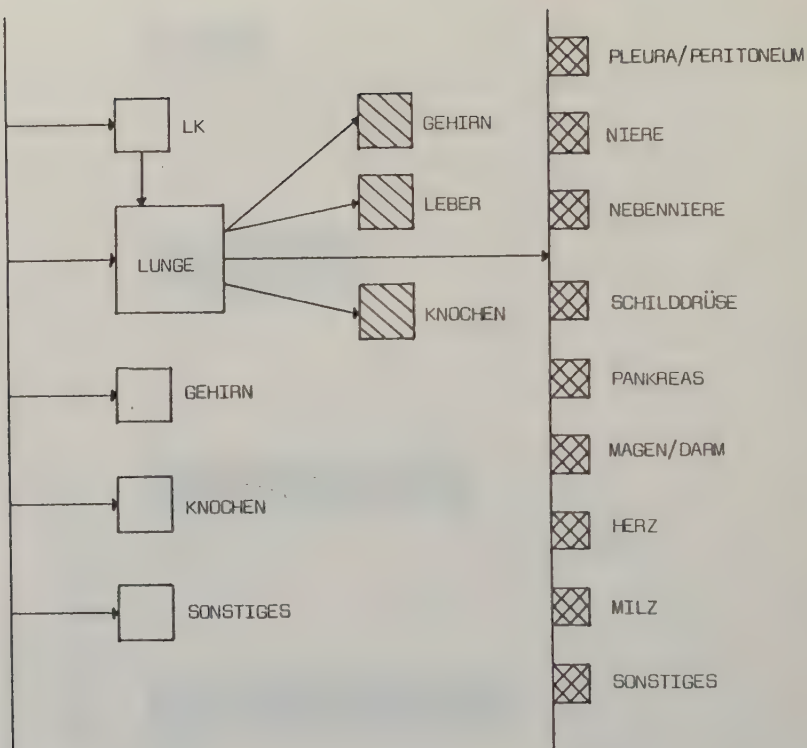


Abbildung 17. Schema der Metastasierungssequenz.

Der Primärtumor (PT) metastasiert direkt oder über die Lymphknoten in die Lunge. Von hier aus erfolgt zunächst die Metastasierung in die großen Organe und dann, in ausgedehnter Generalisierung, in die übrigen Organe. In seltenen Fällen kann der Primärtumor auch unter Umgehung der Lunge direkt in andere Organe metastasieren. An diesen Vorgang schließt sich keine generalisierte Metastasierung an.

6.4.3. Histologie und Metastasierungssequenz

Die Tabelle 21 sowie die Abbildungen 18 und 19 zeigen die prozentuale Verteilung der Primärtumoren bzw. der Metastasen verschiedener histologischer Malignitätsgrade nach Fällen, die in ein Organ, in zwei Organe und in drei und mehr Organe metastasiert haben.

Von den sechs Fällen, in denen der Primärtumor Grad I befundet worden war, hatten drei Fälle (50%) in nur ein Organ metastasiert, zwei Fälle (33,3%) in zwei Organe und ein Fall (16,6%) in drei und mehr Organe. Unter den 31 Primärtumoren Grad II zeigten vier Fälle (12,9%) Metastasen in einem Organ, sechs Fälle (19,3%) Metastasen in zwei Organen und 21 Fälle (67,7%) Metastasen in drei und mehr Organen. Und unter den 17 Primärtumoren Grad III hatten zwei Fälle (11,7%) in nur ein Organ metastasiert, kein Fall (0%) in zwei Organe und 15 Fälle (88,2%) in drei und mehr Organe (Tabelle 21).

Die Verteilung der Metastasen ohne histologisch befundbare Primärtumoren entsprach der Verteilung der Metastasen, deren Primärtumoren zur Untersuchung vorlagen. Beide Gruppen zusammengefaßt, fanden sich von den fünf Fällen Grad I ein Fall (20%) in nur einem Organ, sowie je zwei Fälle (40%) in zwei respektive drei und mehr Organen. Von den 37 Fällen, in denen sich Metastasen von Grad II fanden, war in neun Fällen (24,3%) nur ein Organ, in sechs Fällen (16,2%) zwei Organe und in 22 Fällen (59,4%) drei Organe und mehr betroffen. Und von den 50 Fällen mit Metastasen Grad III fanden sich sieben Fälle (14,9%) mit Metastasen in einem Organ, sechs Fälle (12,9%) mit Metastasen in zwei Organen, sowie 35 Fälle (72,9%) mit Metastasen in drei und mehr Organen (Tabelle 21).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Primärtumoren Grad I überwiegend in nur ein Organ, seltener in zwei und noch seltener in drei und mehr Organe metastasieren. Demgegenüber metastasiert der ganz überwiegende Teil der Primärtumoren Grad II und Grad III in drei und mehr Organe. Dabei ist es wahrscheinlich,

daß, Primärtumoren Grad I nur langsamer metastasieren und die Patienten aus verschiedenen Gründen ein fortgeschrittenes Stadium der Metastasierung nicht mehr erleben.

Die Abbildungen 20 und 21 zeigen die Aufgliederung der Organmetastasen nach histologischen Malignitätsgraden, dh. wieviel Prozent zB. der Lungenmetastasen Grad I, wieviel Grad II und wieviel Grad III sind.

Es scheint demnach keine Prädilektionsorgane für die Metastasierung in Abhängigkeit vom histologischen Malignitätsgrad zu geben. Grad I Metastasen finden sich zwar insgesamt seltener als Grad II und Grad III Metastasen, sind aber ansonsten, wie auch Grad II und Grad III Metastasen annähernd gleichmäßig auf die verschiedenen Organe verteilt. Nur in den ungewöhnlichen Metastasenorten wie Magen-Darmtrakt, Milz, Herz und Haut finden sich ausschließlich Metastasen höherer Malignität. Bei den geringen Fallzahlen (Magen-Darmtrakt 8, Milz 5, Herz 7, Haut 2 Fälle) läßt sich daraus jedoch nicht oder nur mit größter Vorsicht ein prinzipielles Metastasierungsverhalten ableiten. Auffällig ist, daß sich unter den verhältnismäßig häufig vorkommenden Gehirnmastasen (17 Fälle) keine Grad I Metastasen befinden. Das gleiche gilt für die Peritoneal- und Pleurametastasierung. Eine Erklärung hierfür finden wir nicht.

ORGAN- METASTASEN	MALIGNITÄTSGRAD					
	I		II		III	
	N	%	N	%	N	%
PRIMÄRTUMOREN						
1 Organ	3	50	4	12,9	2	11,8
2 Organe	2	33,3	6	19,3	0	0
3 u.m. Organe	1	16,6	21	67,7	15	88,2

METASTASEN						
1 Organ	1	20	9	24,3	7	14,5
2 Organe	2	40	6	16,2	6	12,5
3 u.m. Organe	2	40	22	59,4	35	72,9

Tabelle 21. Metastasierung der Primärtumoren bzw. Verteilung der Metastasen in ein, zwei bzw. drei und mehr Organe in Abhängigkeit vom histologischen Malignitätsgrad.

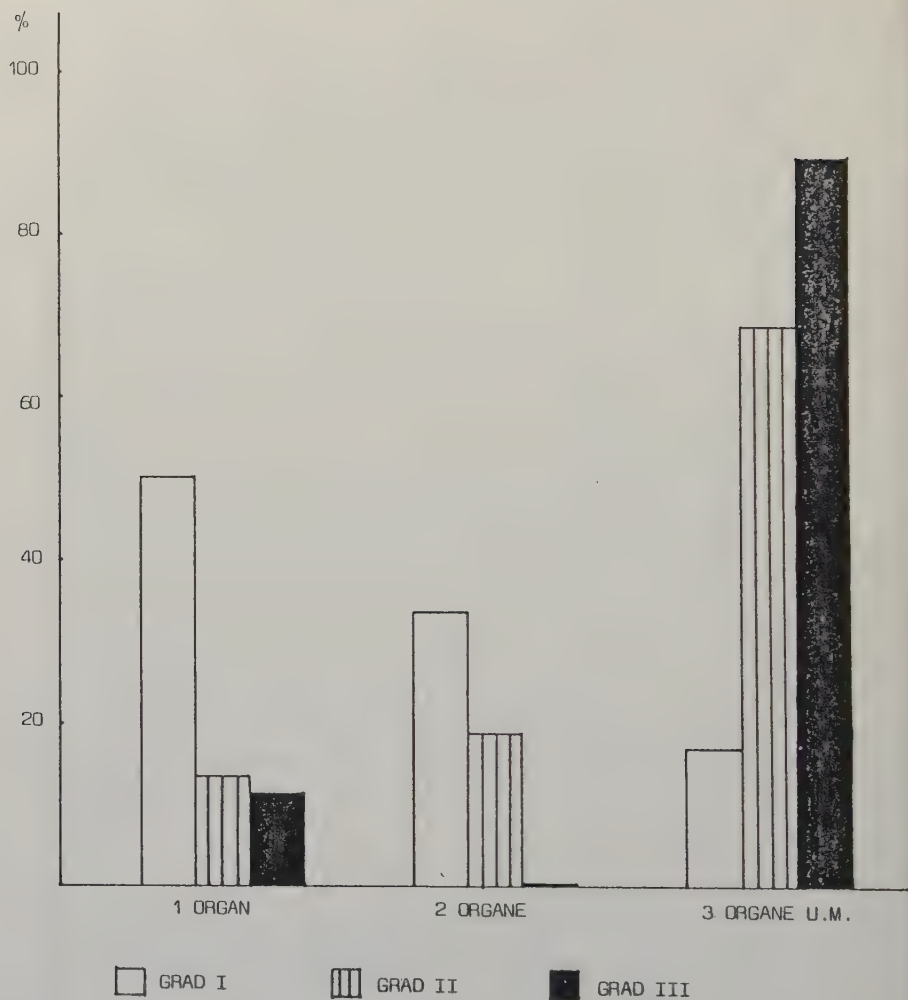


Abbildung 18. Prozentuale Verteilung der Primärtumoren nach Malignitätsgraden und Fällen, die in ein Organ, zwei Organe bzw. drei und mehr Organe metastasiert haben.

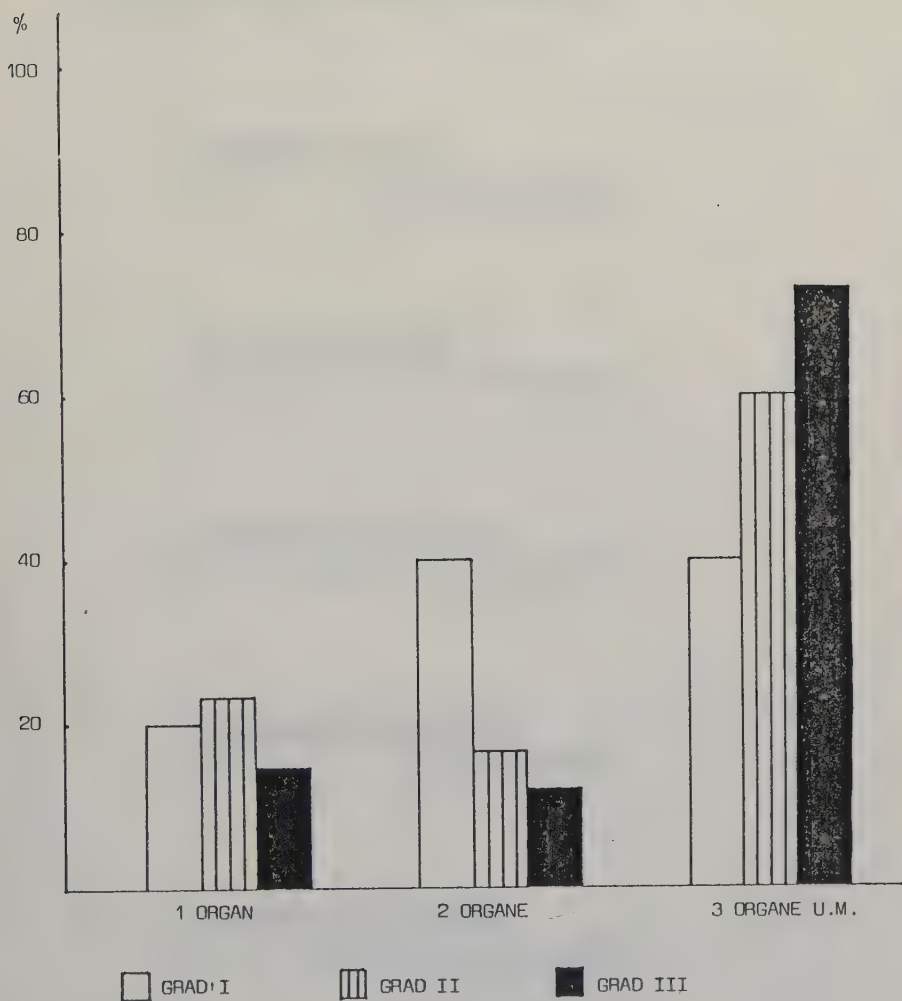


Abbildung 19. Prozentuale Verteilung der Metastasen nach Malignitätsgraden und Fällen, die in ein Organ, zwei Organe bzw. drei Organe und mehr metastasiert haben.

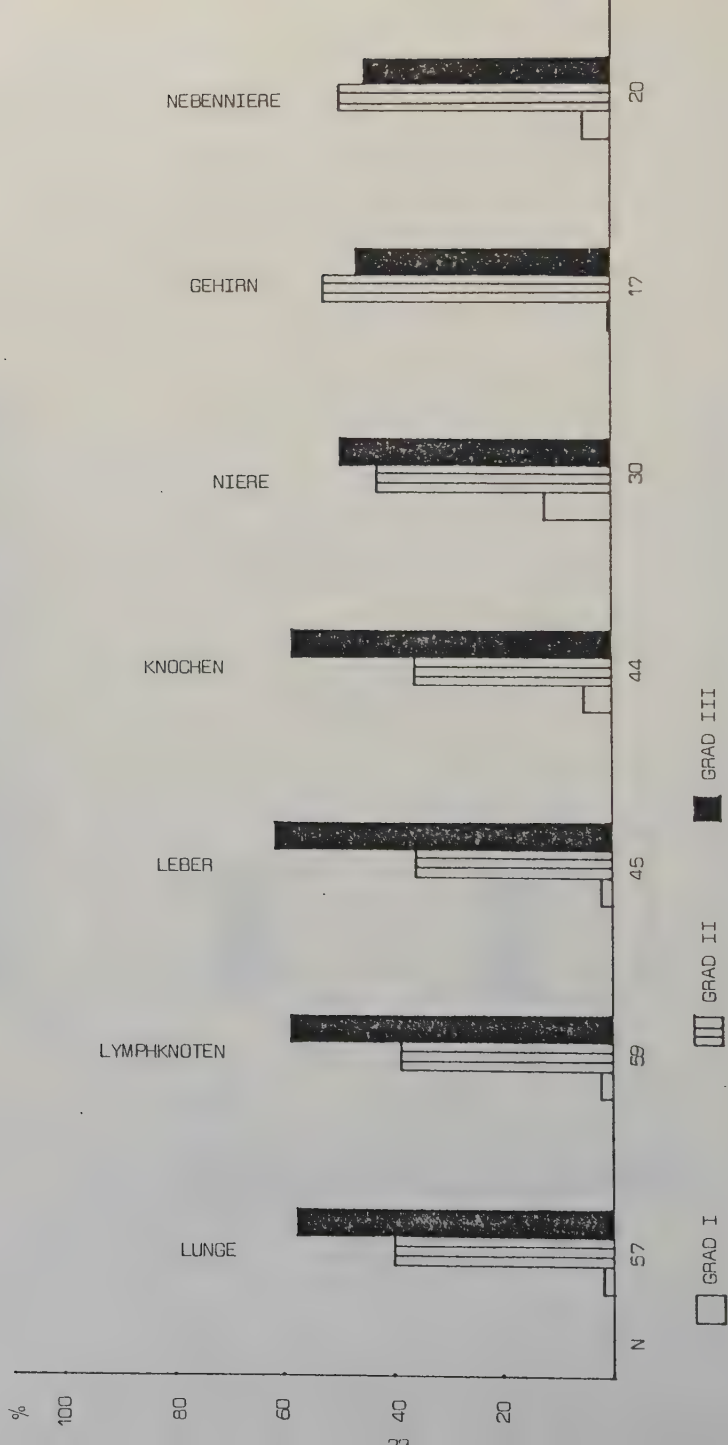


Abbildung 20. Aufgliederung der Organmetastasen nach Malignitätsgraden. (100% = Fallzahl der histologisch befundbaren Metastasen innerhalb eines Organs).

HAUT

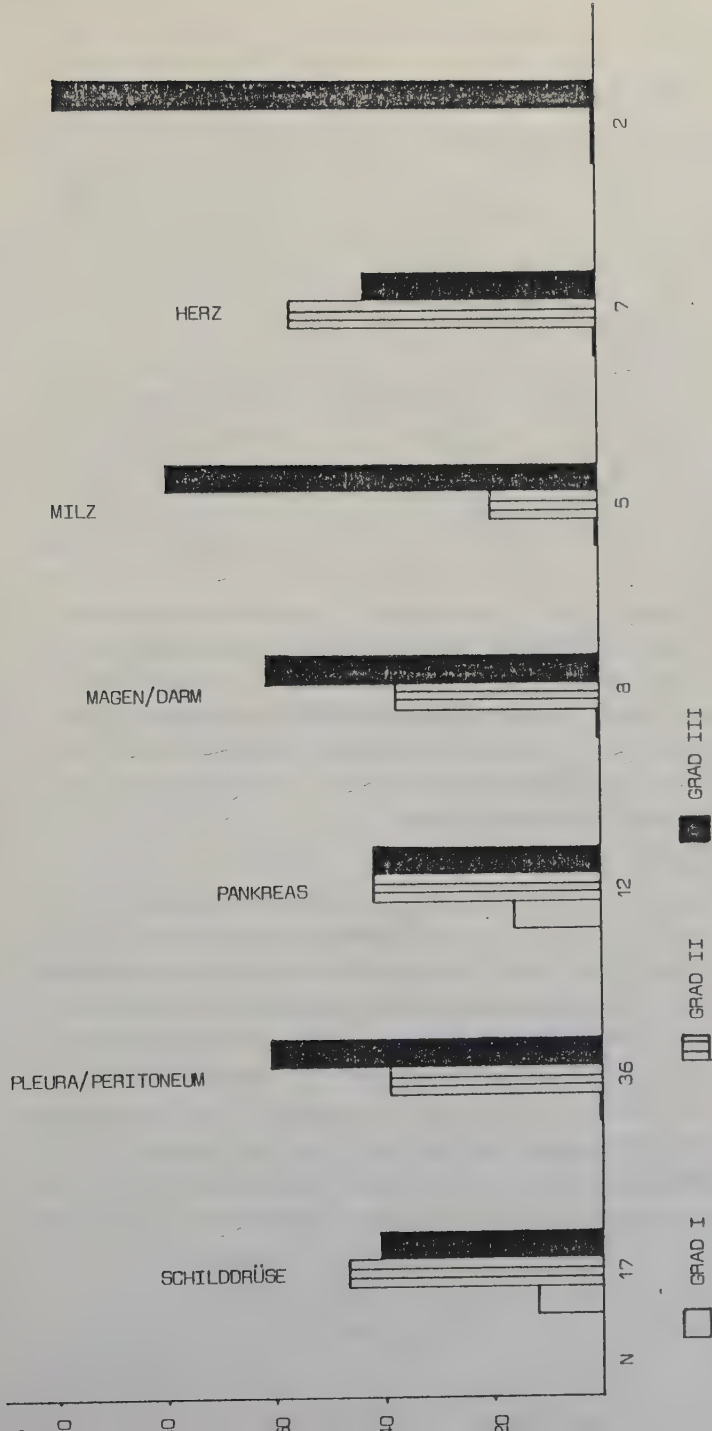


Abbildung 21. Aufgliederung der Organmetastasen nach Malignitätsgraden. (100% = Fallzahl der histologisch befundenen Metastasen innerhalb eines Organs).

VII. ZUSAMMENFASSUNG

108 metastasierte und 47 nicht metastasierte Nierenkarzinome wurden an Hand von Sektionsprotokollen hinsichtlich lokaler Tumorausbreitung und Metastasenlokalisation analysiert. Mit Hilfe der zum Zeitpunkt der Obduktion erstellten histologischen Schnitte wurden die metastasierten Primärtumoren und ihre Metastasen in Anlehnung an das Graduierungsschema nach Fernmark drei Malignitätsgraden zugeteilt. Als Kriterien der Malignität wurde das Ausmaß an Atypie, die Mitoserate und die zytoplasmatische Struktur berücksichtigt. Granulierte und spindelförmige Zellen wurden als Ausdruck hoher Malignität, helle Zellen als Ausdruck niedriger Malignität gewertet.

Zur histologischen Befundung lagen 54 Primärtumoren und 92 Metastasen der 108 metastasierten Nierenkarzinome vor. In 49 Fällen konnten sowohl Primärtumoren als auch die dazugehörigen Metastasen histologisch untersucht und verglichen werden. In den übrigen Fällen waren zum Überwiegenden Teil die Primärtumoren durch vorausgegangene Nephrektomie entfernt worden und somit für die Untersuchung nicht verfügbar. Nur in wenigen Fällen konnte das vorliegende histologische Material nicht ausreichend ausgewertet werden.

Folgende Ergebnisse stellten sich heraus:

1. Graduierung der Primärtumoren und der Metastasen:

Die 54 histologisch auswertbaren Primärtumoren wurden mit sechs Fällen (11%) Grad I, mit 31 Fällen (57,4%) Grad II und mit 17 Fällen (31,9%) Grad III zugeordnet. Die Metastasen wurden mit fünf Fällen (5,4%) Grad I, mit 37 Fällen (40,2%) Grad II und mit 50 Fällen (54,4%) Grad III zugeordnet. Dabei zeigten die Metastasen, deren Primärtumor nicht zur Untersuchung vorlag die gleiche Verteilung, wie die Metastasen, deren Primärtumoren histologisch befundet werden konnten. Damit zeigte sich der Überwiegende Teil der metastasierten Primärtumoren und der Metastasen von hoher Malignität.

2. Direkter Vergleich zwischen Primärtumor und den dazugehörigen Metastasen:

In 28 Fällen (57,2%) zeigten die Metastasen das gleiche histologische Bild wie die Primärtumoren. In 18 Fällen (36,7%) waren die Metastasen von höherer Malignität als ihre Primärtumoren. In diesen Fällen erfolgte die Metastasierung überwiegend aus umschriebenen, entdifferenzierten Arealen der Primärtumoren. Nur in drei Fällen (6,1%) metastasierten überwiegend bis ausschließlich gut differenzierte, hellzellige Areale, sodaß die Metastasen einen niedrigeren Malignitätsgrad aufwiesen als die Primärtumoren. Somit zeigten die Metastasen im Vergleich zu ihren Primärtumoren insgesamt die Tendenz zu höherer Malignität.

3. Alter und Geschlecht:

Unter den metastasierten Nierenkarzinomen fanden sich Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Verhältnis 2:1). Die Verteilung der histologischen Tumortypen zeigte keinen geschlechtsabhängigen Malignitätsunterschied. Das Durchschnittsalter betrug 59 Jahre für Männer, für Frauen lag es etwas höher. Die einzelnen Altersklassen zeigten hinsichtlich der histologischen Malignität keinen signifikanten Unterschied.

4. Lokalisation der Primärtumoren:

Linke und rechte Niere waren gleich häufig Sitz der metastasierten Nierenkarzinome. Beide Seiten zeigten eine annähernd gleiche Verteilung der Primärtumoren verschiedener Malignitätsgrade.

5. Lokale Tumorausbreitung:

Metastasierte Nierenkarzinome zeigten gegenüber nicht metastasierten Nierenkarzinomen durchschnittlich größere Tumordurchmesser und häufiger lokale Infiltration, Kapselinfiltration sowie Einbruch in Nierenbecken und Gefäße.

Unter den metastasierten Fällen zeigten Tumoren hoher Malignität ein fortgeschrittenes Stadium als Tumoren niedriger Malignität.

6. Lokalisation der Metastasen:

Die Untersuchung der Metastasenlokalisation ergab die für das Nierenkarzinom bekannte ausgedehnte hämatogene Metastasierung. Als Karzinom vom Hohlvenentyp metastasiert es primär in die Lunge, von wo aus die generalisierte Metastasierung erfolgt.

Es waren betroffen:

die Lunge in 69% der Fälle, Leber und Knochen in 49%, Pleura und Peritoneum in zusammen 39%, die kontralaterale Niere in 31%, das Gehirn in 21%, Nebennieren in 20% sowie Schilddrüse in 19% der Fälle. Mit geringeren Prozentsätzen fanden sich Metastasen in fast allen Organsystemen des Körpers. In 61% der Fälle fanden sich Lymphknotenmetastasen.

7. Metastasierung in Abhängigkeit von der Histologie der Primärtumoren:

Es fanden sich keine Prädilektionsorgane und keine charakteristische Organmetastasierung für Tumoren unterschiedlicher Malignität.

8. Zeitliche Sequenz der Metastasierung:

Zur Erfassung der zeitlichen Sequenz der Metastasierung wurden die 108 metastasierten Nierenkarzinome in Fälle mit Metastasen in nur einem Organ, in zwei Organen sowie in drei und mehr Organen unterteilt. In nur 18% der Fälle fand sich dabei mit Metastasen in nur einem Organ ein Anfangsstadium der Metastasierung. Lunge, Lymphknoten und Gehirn waren hierbei hauptsächlich von der Metastasierung betroffen.

In 64% der Fälle fanden sich Metastasen in drei und mehr Organen, wobei in erster Linie Lunge, Lymphknoten, Leber und Knochen betroffen waren.

In der Mehrzahl der Fälle war somit die Metastasierung zum Zeitpunkt der Autopsie weit fortgeschritten.

VIII. LITERATUR

1. Abeshouse, B.S., Weinberg, T.
Malignant Renal Neoplasms: A Clinical And Pathological Study
Arch.Surg. 50: 46-55, 1945
2. F.Amtrup, J.Bech Hansen, E.Thybo
Prognosis In Renal Carcinoma Evaluated From Histological
Criteria.
Scand.J.Urol.Nephrol. 8: 198-202. 1974
3. K.Apitz
Die Geschwülste und Gewebsmißbildungen der Nierenrinde.
IV.Mitteilung: Strumen, Krebse und Carcinosarkome.
Virch.Arch.f.path.Anat.u.Physiol. 311: 360-431, 1944
4. R.Bassermann
Pathologie Der Metastasierung Des Malignen Melanoms
Fortschr.d.prakt.Dermat.u.Venerol.(Ed.O.Braun-Falco)
Springer Verl.1983
5. Dastable, J.R.
Bilateral Carcinoma Of The Kidneys
Brit.J.Urol. 32: 60-68, 1960
6. Batson, O.V.
The Role Of The Vertebral Veins In Metastatic Processes
Ann.Int.Med. 16: 38-45, Jan.1942
7. J.L.Bennington
Cancer Of The Kidney: Etiology, Epidemiology And Pathology
Cancer 32: 1017-1029, 1973
8. Bixler, L.C., Stenstrom, K.W., Creevy, C.D.
Malignant Tumors Of The Kidney: A Review Of 117 Cases
Radiology, 42: 329, 1944
9. Böttiger, L.E.
Prognosis In Renal Carcinoma
Cancer, 26: 780-787, 1970

10. Bohnenkamp, B.E. et al.
Metastasierungstyp Und Prognose Beim Hypernephroiden Karzinom der Niere.
J.Cancer.Res.Clin.Oncol. 1980 Jan, 96(1): 105-14
11. Brühl, P., Vahlensieck, W.
Das Metastasierte Hypernephroide Nierenkarzinom
Therapiewoche 1973, 23,2: 2772
12. Carter, R.L.
The Pathology Of Renal Cancer
Jama 204: 221-222, 1968
13. Eder, M., Gedigk, P.
Lehrbuch Der Allgemeinen Pathologie Und Der Pathologischen Anatomie.
Springer Verlag, 1984
14. Flocks, R.H., Kadesky, M.C.
Malignant Neoplasms Of The Kidney: An Analysis Of 353 Patients Followed Five Years Or More.
J.Urol. 79: 196-201, 1958
15. Foot, N.C., Humphreys, G.A., Whitmore, W.F.
The Importance Of Accurate Pathological Classification In The Prognosis Of Renal Tumors. Second Report.
J.Urol. 61: 477-484, 1948
16. Foot, N.C., Humphreys, G.A., Whitmore, W.F.
Renal Tumors: Pathology And Prognosis In 295 Cases.
J.Urol. 66: 190-197, 1951
17. Foucar, E. et al.
Renal Cell Carcinoma Occurring With Contralateral Adrenal Metastasis.
Arch.Surg. 1979 Aug, 114(8): 959-63
18. Fryfohlge, J.D. Dockerty, M.B., Clagett, O.T., Emmett, J.L.
Dark-Cell Adenocarcinomas Of The Kidney.
J.Urol. 60:221-234, 1948

19. Gilbert, J.B.
Diagnosis And Treatment Of Malignant Renal Tumors
J.Urol. 39: 223-237, 1938
20. Gottesmann, J., Perla, D., Elson, J.
Pathogenesis Of Hypernephroma
Arch.Surg. 24: 722-751, 1931
21. Griffiths, I.H., Thackray, A.C.
Parenchymal Carcinoma Of The Kidney
Br.J.Urol. 21: 128-151, 1949
22. Hajdu, S.I., Thomas, A.G.
Renal Cell Carcinoma At Autopsy
J.Urol. 97: 978-982
23. Hand, J.R., Broders, A.C.
Carcinoma Of The Kidney: The Degree Of Malignancy In Relation
To Factors Bearing On Prognosis.
J.Urol. 28: 199-216, 1932
24. Harrison, T.R.,
Principles Of Internal Medicine, Mc.Graw Hill, Inc. 7. Edition
25. Harvey, N.A.
Kidney Tumors: A Clinical And Pathological Study With Special
Reference To The "Hypernephroid Tumor".
J.Urol. 57: 669-692, 1947
26. Hermanek, P., Sigel, A., Chlepas, S.
Histological Grading Of Renal Cell Carcinoma
Eur.Urol. 2: 189-191, 1976
27. Hermanek, P., Sigel, A., Chlepas, S.
Combined Staging And Grading Of Renal Cell Carcinoma
Z.Krebsforsch. 87: 193-196, 1976
28. Hermanek, P., Sigel, A., Chlepas, S.
Renal Cell Carcinoma: Invasion Of Veins.
Eur.Urol. 2: 142-144, 1976

29. Hermanek, P., Sigel, A.
Pathologische Befunde Bei Tumornephrektomien
Verh.Dtsch.Ges.Path. 59, 557, 1975

30. Holland, J.M.
Cancer Of The Kidney - Natural History And Staging
Cancer, 1973, 32: 1030-1042

31. Hulten, N.L., Rosencrantz, M., Seemann, T., Wahlqvist, L., Ahren, Ch.
Occurrence And Lokalisation Of Lymphnode Metastases In
Renal Carcinoma.
Scand.J.Urol.Nephrol. 3: 129-133, 1969

32. Kreutz, G., Habegger, R.
Häufigkeit Von Nebennierenmetastasen Beim Nierenkarzinom
Helv.Chir.Acta. 1979 Aug, 46(3): 291-5

33. Mancilla-Jimenez, R., Stanley, R.J., Blath, R.A.
Papillary Renal Cell Carcinoma
Cancer 38: 2469-2480, 1976

34. Matsuda, M., Osafune, M.
Renal Cell Carcinoma Having Heterogeneous Histological Appearance
And Homogeneous Enzymatic Property.
Cancer 45: 528-533, 1980

35. Melicow, M.M.
Classification Of Renal Neoplasms: A Clinical And Pathological
Study Based On 199 Cases.
J.Urol. 51: 333-385, 1944

36. Murphy, G.P., Fishbein, R.H.
Clinical Manifestations And Cytology Of Hypernephroma
J.Urol. 85: 483-487, 1961

37. Murphy, G.P., Mostofi, F.K.
The Significance Of Cytoplasmic Granularity In The Prognosis
Of Renal Cell Carcinoma
J.Urol. 94: 48-54, 1965

38. Ochsner,M.G.
Renal Cell Carcinoma: Five Year Followup Study Of 70 Cases.
J.Urol. 1965 Mar, 93: 361-363

39. Petcovic,S.D.
An Anatomical Classification Of Renal Tumors In The Adult
As A Basis Of Prognosis.
J.Urol. 81: 618-623, 1959

40. Riches,E.W., Griffiths,I.H., Thackray,A.C.
New Growths Of The Kidney And Ureter.
Brit.J.Urol. 23: 297, 1951

41. Silverberg,S.G., Evans,R.H., Koehler,A.I.
Clinical And Pathologic Features Of Initial Metastatic
Presentations Of Renal Cell Carcinoma.
Cancer, 1969 May, 23: 1126-1132

42. Skinner,D.G. et al.
Diagnosis And Management Of Renal Cell Carcinoma:
A Clinical And Pathologic Study Of 309 Cases.
Cancer, 1971 Nov, 28: 1165-1177

43. Statistisches Jahrbuch
für die Bundesrep.Deutschland 1977

44. Swanson,D.A., Orovan,W.L., Douglas,E.J., Geoffrey,G.
Osseous Metastases Secondary To Renal Cell Carcinoma.
Urology, 1981 Dec, 18(6): 556-61

45. Talamo,T.S., Shonnard,J.W.
Small Renal Adenocarcinoma With Metastases.
J.Urol. 1980 Jul, 124(1): 132-4

46. Tolia,B.M., Whitmore,W.F.
Solitary Metastasis From Renal Cell Carcinoma.
J Urol. 1975 Dec, 114(6): 836-6

47. Walther,H.E.
Krebsmetastasen
Basel 1948

48. Weigensberg, I.J.
The Many Faces Of Metastatic Renal Carcinoma.
Radiology, 1971 Feb., 98: 383-388

49. Weiss, L., Gilbert, H.A., Posner, J.B., (Ed.)
Pulmonary Metastasis Workshop
Congress Buffalo 1977; Nijhoff 1978

50. Weiss, L., Gilbert, H.A., Posner, J.B., (Ed.)
Brain Metastasis
Nijhoff 1980

51. Weiss, L., Gilbert, H.A., (Ed.)
Lymphatic System Metastasis
Congress Los Angeles 1979; Boston 1980

52. Weiss, L.
Fundamental Aspects Of Metastasis
Congress Buffalo 1975

53. Willis, R.A.
The Spread Of Tumors In The Human Body
3.Ed. Butterworth 1973

54. Wohl, G.T.
Vertebral Metastasis In Renal Carcinoma: An Anatomic Correlation
Am.J.Roentgenol. 1965 May, 75: 930-937

55. Zollinger, H.U.
Niere und ableitende Harnwege
in Spezielle pathologische Anatomie (Doerr, Uehlinger), Band 3
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1966

Lebenslauf

Ich, Silke Juliane Peters, wurde am 28. September 1960 als Tochter des Diplom-Chemikers Dr. phil. Günther Peters und seiner Frau Dr. med. Hilde Peters in Eppstein/Taunus geboren. Meine Schulzeit begann am 2. Dezember 1966 in der Karl von Ibell-Schule in Frankfurt/Main-Unterliederbach.

Als mein Vater Ende 1967 für die Höchst AG eine neue Aufgabe in Süd-Afrika übernahm, besuchte ich von Januar 1968 bis Dezember 1971 die Deutsche Schule in Kapsatdt. Es handelt sich hierbei um eine private Schule, deren Reifezeugnis von den südafrikanischen Universitäten anerkannt wird.

Durch eine abermalige Versetzung meines Vaters zogen wir Ende 1971 nach Gmunden, Österreich. Im Januar 1972 trat ich in das Bundesgymnasium Gmunden ein. An dieser Schule bestand ich am 13. Juni 1978 meine Matura mit "ausgezeichnetem Erfolg".

Am 18. September 1978 schrieb ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität München für den Studiengang Medizin ein. Im August 1980 legte ich das Physikum ab, ein Jahr später das 1. Staatsexamen. Das Wintersemester 1981/82 verbrachte ich als Auslandssemester in Süd-Afrika. Ich famulierte in Kapstadt am Groote-Schoor-Krankenhaus in den Fächern Innere Medizin, Pädiatrie sowie Gynäkologie und Geburtshilfe. Nach Ablegen des 2. Staatsexamens im März 1984, befinde ich mich nun im Praktischen Jahr. Ich beabsichtige mein Studium im Frühjahr 1985 abzuschließen.

München, Januar 1985

